

BENZO - BI - UND -TRI-PYRONE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Ernst-Axel Schaumburg

aus Potsdam

München 1972



Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Gompper

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1972

Charakteristischer Teil

1. Einleitung	7
2. Darstellung von Benzaldehyd	11
3. Darstellung von Benzaldehyd	29

Die vorliegende Arbeit entstand
auf Veranlassung und unter der
Leitung von

Herrn Prof. Dr. Fritz Eiden
am Pharmazeutischen Institut der
Freien Universität Berlin und am
Institut für Pharmazie und Lebens-
mittelchemie der Ludwig-Maximilians-
Universität München.

Herrn Prof. Dr. F. Eiden möchte ich
an dieser Stelle für seine wert-
volle und wohlwollende Hilfe
herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

1. Einleitung	1
2. Darstellung von Benzo-bi-4-pyronen	11
3. Reaktionen von Benzo-bipyronen	28
4. Darstellungen von 3-Acyl-benzo-bipyronen	57
5. Benzo-tri-4-pyrone	63
6. Pyryliumsalzbildung	69
7. Zusammenfassung	76
Literaturverzeichnis	79

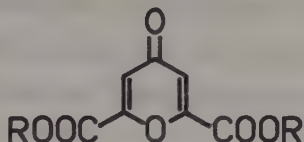
Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	85
--	----

THEORETISCHER TEIL

1.) Einleitung

Als J. Probst¹⁾ im Jahre 1839 aus *Chelidonus major* eine natürlich vorkommende Säure, der er den Namen Chelidonsäure gab, isolierte, wurde damit eine neue Verbindungsklasse, nämlich die der 4-Pyrone, entdeckt.



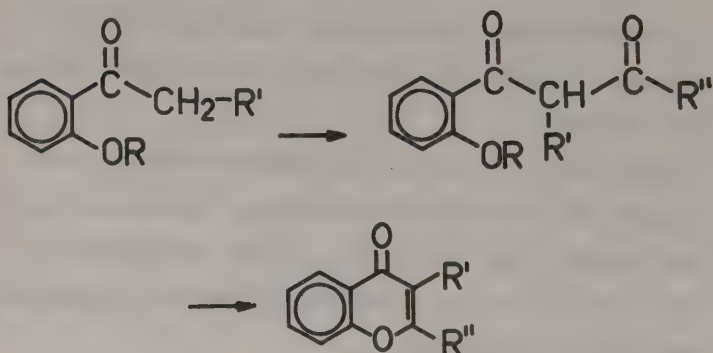
Dieselbe Säure wurde später von Weppen²⁾ aus *Rhizoma veratri* und dann aus vielen anderen Pflanzen isoliert.

Eine ähnliche Verbindung, nämlich ein an einen Benzolring kondensiertes 4-Pyron, isolierten Schall und Dralle³⁾ bei der Oxidation des Naturstoffes Brasilin, eines in verschiedenen Hölzern vorkommenden roten Farbstoffes.

Die Aufklärung der Strukturformel gelang Feuerstein und Kostanecki⁴⁾. Bei Versuchen, die Struktur des neuen Produktes durch Synthese zu beweisen, stellten Bloch und Kostanecki⁵⁾ ähnliche Derivate her und schlugen für die neue Verbindungsklasse den Namen Chromon vor, "da sein Atomcomplex in gelben Pflanzenfarbstoffen (den Oxyflavonen und den Oxyxanthonen) vorhanden ist und weil eines seiner Derivate aus einem rothen natürlichen Farbstoff, dem

Brasilin, erhalten wird".

In dem von diesen Autoren beschrittenen Syntheseweg setzten sie o-Alkoxyphenyläthylketone in Gegenwart von metallischem Natrium mit einem Carbonsäureester nach Claisen um und erhielten so zunächst o-Alkoxybenzoyl-acyl-methane. Bei der Umsetzung dieser Verbindungen mit Jodwasserstoffsäure wurde zunächst der Äther gespalten und dann zum Chromon cyclisiert.



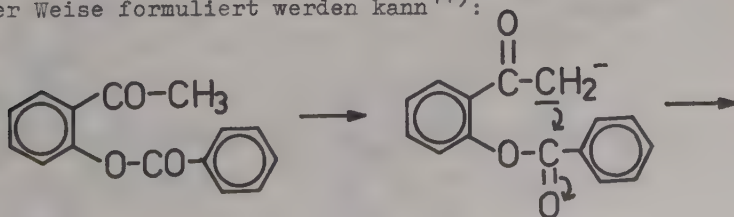
Die Synthese erfolgt mit besseren Ausbeuten, wenn man die phenolische Hydroxylgruppe unveräthert läßt, weil dann die Cyclisierung unter milderen Bedingungen stattfinden kann⁶⁾⁷⁾; die freie Hydroxylgruppe kann allerdings die Esterkondensation stören.

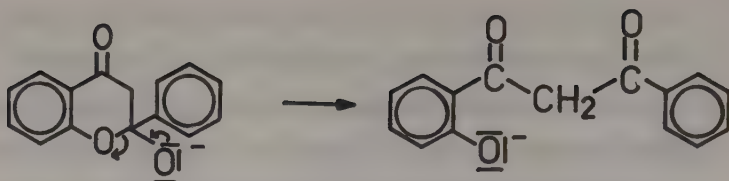
Verwendet man bei der Claisenkondensation verschiedene Carbonsäureester⁸⁾, so resultieren nach der Cyclisierung die entsprechenden in 2-Stellung substituierten Chromonderivate. Verwendet man in

der Seitenkette substituierte o-Acylphenole, oder alkyliert man die als Zwischenstufe entstehenden β -Diketone, so erhält man als Endprodukte nach der Cyclisierung in 3-Stellung substituierte Chromone⁹⁾¹⁰⁾.

Wenn man zum Beispiel o-Hydroxyacetophenon nach Claisen mit Oxalsäurediäthylester⁸⁾ umgesetzt und anschließend mit Säure behandelt, so erhält man das 2-Carbäthoxychromon. Durch Verseifen des Esters und anschließendes Decarboxylieren kann man das unsubstituierte Chromon gewinnen, welches auch durch alkalische Kondensation desselben Ausgangsproduktes mit Ameisensäureester¹¹⁾ und anschließendem Ringschluß darstellbar ist.

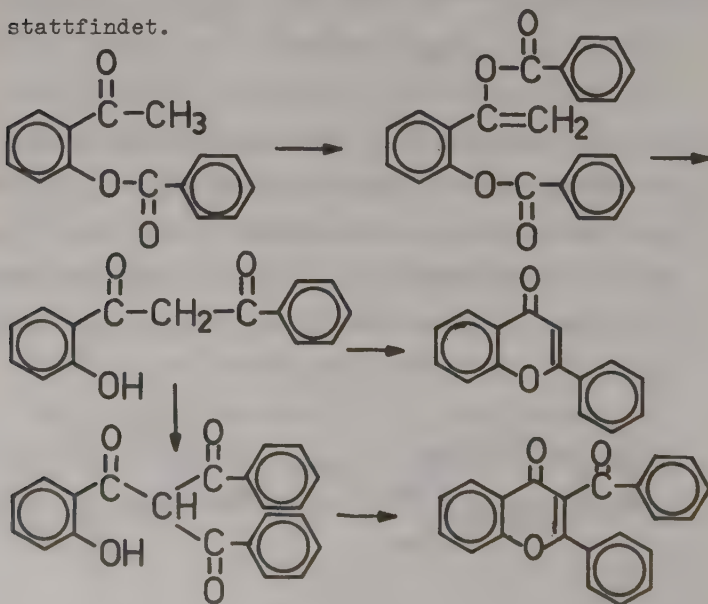
Zur Darstellung von 2-Phenyl-chromonen, den Flavonon, eignet sich auch die Methode nach Baker-Venkataraman¹²⁾¹³⁾, eine intramolekulare Claisen-kondensation. Ausgangsprodukte sind wieder o-Hydroxyacetophenone, die mit aromatischen Säurechloriden verestert werden. Diese Ester werden dann in verschiedenen Lösungsmitteln (Toluol, Benzol, Pyridin) mit Basen (Natrium, Alkalicarbonat und -amid) behandelt und lagern sich dabei in die entsprechenden β -Diketone um, wobei der Reaktionsablauf in folgender Weise formuliert werden kann¹⁴⁾:





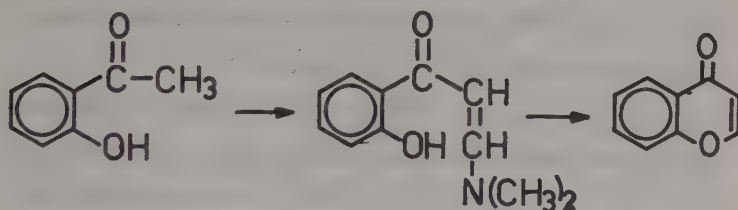
Die Variationsmöglichkeiten bei dieser Synthese werden ergänzt durch die Darstellung nach Kostanecki-Robinson¹⁵⁾ beziehungsweise Allan-Robinson¹⁶⁾, bei der Anhydrid und Natriumsalz einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure mit o-Hydroxyacetophenonen umgesetzt werden. Bei diesem Verfahren entstehen sowohl unsubstituierte als auch in 3-Stellung acylierte¹⁷⁾ 2-Aryl- oder 2-Alkyl-Chromone.

Széll und seine Mitarbeiter zeigten 1969¹⁸⁾, daß auch bei der Synthese nach Kostanecki eine Umlagerung entsprechend der Baker-Venkataraman-Reaktion stattfindet.

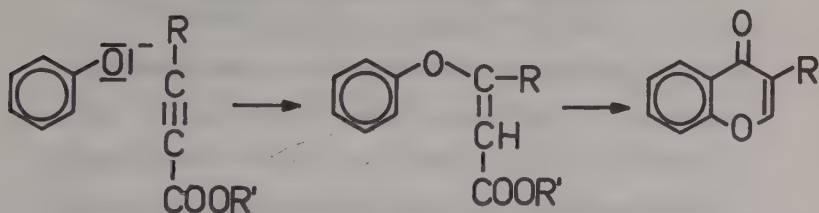


Bei diesem Reaktionsablauf kann als Zwischenstufe ein Enolester auftreten¹⁹⁾.

Bei einer kürzlich von Föhlisch beschriebenen Chromonsynthese²⁰⁾ geht man von o-Hydroxyacetophenonen aus und setzt in einem inerten Lösungsmittel (Toluol, Xylol) mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal um. Unter Methanolabspaltung erhält man o-Hydroxy- ω -dimethylaminomethylen-acetophenon, welches mit wäßriger Säure leicht und in guten Ausbeuten zum Chromon cyclisiert werden kann.



Man kann auch zur Chromon-Darstellung von Phenolaten ausgehen, die mit substituierten Propiolsäureestern²¹⁾ umgesetzt werden. Die entstehenden

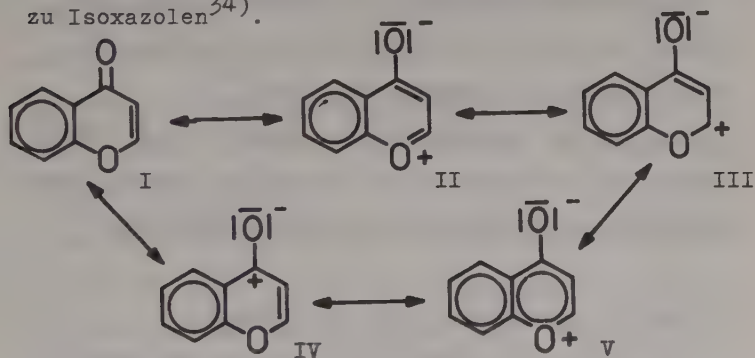


B-Phenoxyacrylsäurederivate kann man über die Säurehalogenide mit Lewis-Säuren wie Aluminiumchlorid zu Chromonderivaten cyclisieren²²⁾.

Phenole als Ausgangsprodukte benutzt man auch bei

Eigenschaften und Reaktionen der Chromone

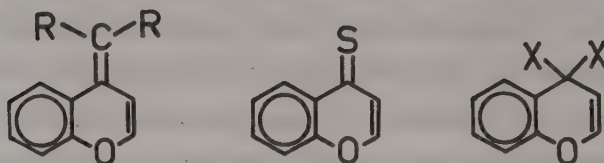
Die Chromoncarbonylgruppe tritt im IR-Spektrum mit einer Absorptionsbande bei etwa 1610 bis 1660/cm auf, was dem Verhalten von α - β -ungesättigten Ketonen entspricht. Das chemische Verhalten der Chromone dagegen entspricht meist nicht dem von Carbonylverbindungen, so sind Bildungen von Phenylhydrazonen und Oximen nicht beobachtet worden. Eine Reaktion mit Hydroxylamin ist zwar möglich, jedoch führt diese nicht, wie ursprünglich angenommen, zu Oximen³²⁾³³⁾, sondern unter Ringspaltung und erneuter Cyclisierung zu Isoxazolen³⁴⁾.



Die Strukturformel I beschreibt also die Eigenschaften der Chromone nur unvollständig, sie muß durch die mesomeren Grenzformeln II - V ergänzt werden, die auch die Bildung von Pyryliumsalzen mit starken Säuren³⁵⁾ oder Alkylierungsmitteln³⁶⁾ erklären.

Man kann die Inaktivität der Carbonylgruppe auch durch Anwendung des Vinylogieprinzipes³⁷⁾³⁸⁾ er-

klären: Chromone sind vinyloge Lactone und zeigen wie diese keine Carbonylreaktionen. Allerdings lassen sich, wie mehrfach gezeigt wurde³⁹⁾⁴⁰⁾, Chromone mit CH-aciden Verbindungen zu Pyranyliden-Derivaten (Reaktion am Kohlenstoffatom 4, siehe Struktur IV) umsetzen.

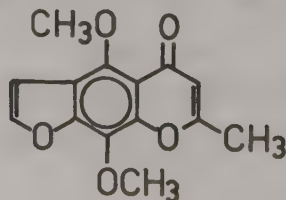


Der Carbonylsauerstoff in Chromonen kann, zum Beispiel durch Reaktion mit Phosphorpentasulfid, gegen Schwefel ausgetauscht werden⁴¹⁾.

Nucleophile Reagenzien wie Laugen⁴³⁾ oder Amine⁴⁴⁾ können am Kohlenstoffatom 2 angreifen, wobei unter Ringöffnung β -Diketone oder Enamine entstehen.

Physiologische Aktivität der Chromone

Die pharmakologischen Eigenschaften der seit altersher bekannten mediterranen Droge Ammi visnaga beruhen im Wesentlichen auf ihrem Gehalt an Khellin, dessen Struktur 1938 von Späth und Gruber⁴⁵⁾ als Chromonderivat erkannt wurde.

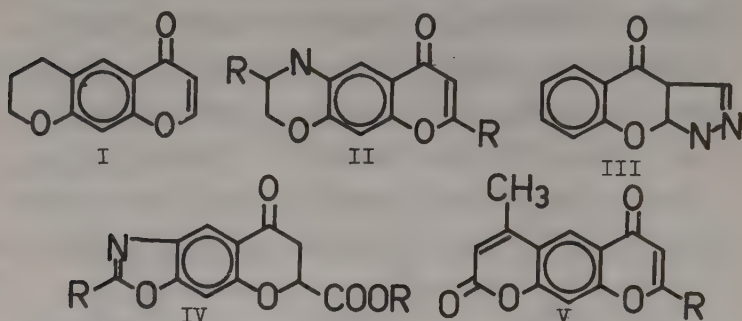


Khellin besitzt coronardilatorische und spasmolytische Eigenschaften, ist aber als Naturstoff schwer zugänglich und synthetisch nicht rentabel⁴⁶⁾ zu erhalten. Deshalb, und um Arzneimittel mit besserer Wirkung zu erhalten, hat man Versuche mit anderen Chromon-Derivaten gemacht⁴⁷⁾. Während das unsubstituierte Chromon keine Aktivität zeigt, fand Jongebreur⁴⁸⁾ bei der pharmakologischen Untersuchung von über 40 Pyronderivaten, daß Substitution in 2-Stellung, z.B. durch Alkyl-, 2-Furyl- oder durch basisch substituierte Gruppen, zu Präparaten mit mehr Wirksamkeit führt. Die Ester von 2-Carboxylchromonen (z.B. n-Butylester⁴⁹⁾) übertreffen die Wirkung von Khellin stark. Ebenso vergrößert sich die Wirkung, wenn der Benzolring mit Alkoxygruppen substituiert ist.

Bei Untersuchungen über die spasmolytische Aktivität von Khellin und einigen anderen Furochromonen zeigte sich, daß sowohl Fehlen des Furanringes als auch Öffnen des 4-Pyrone eine erhebliche Wirkungsminderung zur Folge hatte⁵⁰⁾.

Es scheint also, daß ein zweiter an das Chromon kondensierter heterocyclischer Ring die Wirksamkeit des Präparates erhöhen kann; zugleich kann bei stickstoffhaltigen Chromonen die Löslichkeit durch Salzbildung erhöht werden. So kondensierte Hill⁵¹⁾ sowohl einen Pyran- als auch einen Oxazinring an

das Chromongerüst und erhielt Verbindungen der Art I und II. Auch Chromono(3,2 d)-Pyrazole⁵²⁾ III wurden



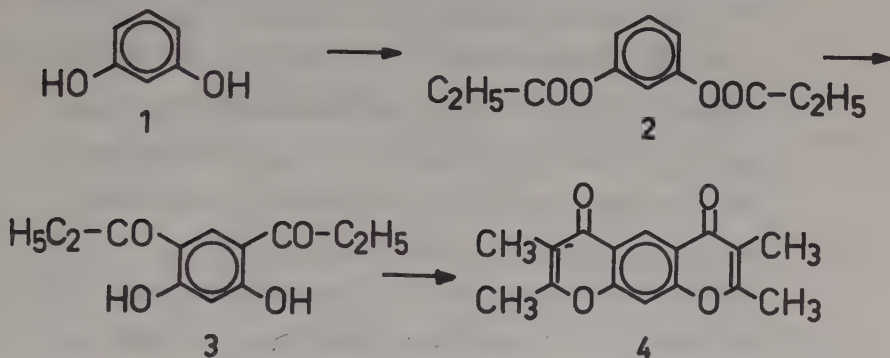
synthetisiert, ebenso Oxopyranbenzoxazolcarbon-säureester IV⁵³⁾; erstere sollen lokalanästhetische Wirkung zeigen. Schließlich stellte Thakar⁵⁴⁾ ein Cumarino-Chromon V dar, welches gegen *Trichinella spiralis* und *Mycobacterium tuberculosis* aktiv sein soll.

Da also viele Chromone pharmakologische Wirkung zeigen und das Verknüpfen mit einem weiteren Heterocyclus die Wirkung erhöhen kann, so lag es nahe, Chromone herzustellen, bei denen ein zweiter oder sogar ein dritter Heterocyclus ebenfalls ein 4-Pyron ist. In der vorliegenden Arbeit sollen nun die Synthesen und Eigenschaften verschieden substituierter Benzo-bi- und -tri-Pyrone beschrieben werden. Ausgangspunkt war dabei eine Arbeit von Wittig aus dem Jahre 1926⁵⁵⁾, in der bereits die Bildung des $\alpha, \alpha', \beta, \beta'$ -Tetramethyl-(benzo-1.6,3.4-di 4-pyron) geschildert wird.

2.) Darstellung von Benzo-bi-4-pyronen

2.1 Synthesen von Benzo-bi-4-pyronen mit Hilfe der Kostanecki-Reaktion

Wittig beschrieb 1926 die Synthese von $\alpha, \alpha', \beta, \beta'$ -Tetramethyl-[benzo-1.6,3.4-di(γ -pyron)]⁵⁵⁾. Danach wird Resorcin mit Propionsäure verestert und der Ester nach Fries in das 4.6-Dipropionylresorcin überführt. Das Diketon wird dann nach Kostanecki mit Acetanhydrid und Natriumacetat behandelt.



Die von Wittig angegebene Struktur des so gewonnenen Bipyrons konnte ich mit Hilfe von Spektren bestätigen. So zeigt das Reaktionsprodukt im IR-Spektrum neben der schwachen Aromatenbande bei 1600/cm eine recht ausgeprägte, breite Bande zwischen 1620 und 1650/cm, die der Carbonylschwingung entspricht.

Im NMR-Spektrum (in Deuterochloroform) sind die erwarteten vier Singulets zu sehen. Die Methyl-

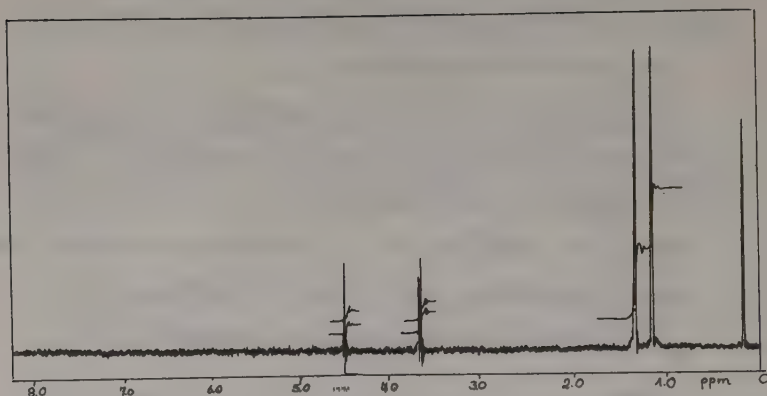


Abb.1: NMR-Spektrum der Verbindung 4 (Reg.Bereich 1000

gruppen in 3- bzw. 2-Stellung absorbieren bei 2,06 bzw. 2,44 ppm, die Protonen in 5- bzw. 10-Stellung bei 8,28 bzw. 9,00 ppm. Die Integrale der Methyl- und Aromatenprotonen verhalten sich wie 6:1.

Im Massenspektrum erscheint der Molekülionen-Peak bei m/e 270, dazu kann man durch Auftreten von Peaks bei m/e 255, 240, 226 und 213 Abspaltung jeweils einer Methylgruppe erkennen.

Die Extinktionsmaxima im UV-Spektrum liegen bei 257 und 322 nm und unterscheiden sich damit nur geringfügig von denen der 4.6-Diacylierten Resorcine.

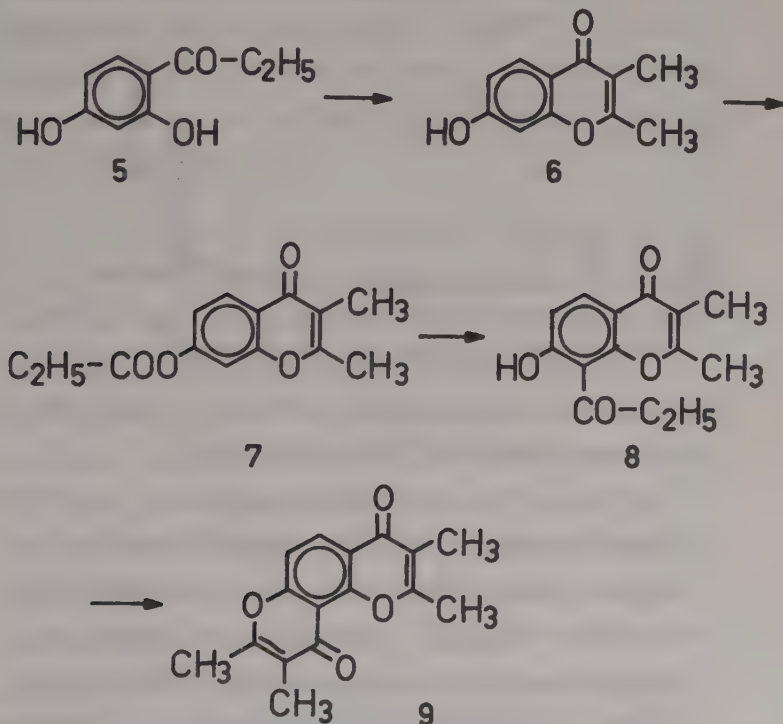
Auch die Struktur des von Wittig aus 4.6-Dipropionylresorcin mit Benzoessäureanhydrid und Natriumbenzoat dargestellten α, α' -Diphenyl- β, β' -dimethylbenzo-bi-4-pyrons konnte spektroskopisch bestätigt

wurden.

Im IR-Spektrum absorbiert der Aromat bei 1605/cm und die Carbonylgruppe bei 1630 bis 1660/cm.

Im Kernresonanzspektrum geben die beiden Methylgruppen ein Signal bei 2,2 ppm, die aromatischen Protonen ergeben ein Multiplett bei 7,6 ppm und ein Singulett bei 9,16 ppm.

Auch ein weiteres von Wittig synthetisiertes nicht lineares Bipyron wurde nachgearbeitet und dessen Struktur mit Hilfe von Spektren bestätigt.



Im IR-Spektrum absorbieren die Carbonylgruppen bei

1630 bis 1660/cm und der Aromat bei 1600/cm, bei beiden Banden ist also kein Unterschied gegenüber einem linearen Bipyrone zu erkennen.

Im Kernresonanzspektrum dagegen sind die vier Methylgruppen nicht mehr gleichwertig, so daß sie, in Chloroform gemessen, drei Signale (zwei Methylgruppen geben ein übereinanderfallendes Signal) im Bereich von 2,0 bis 2,5 ppm geben. Die beiden aro-

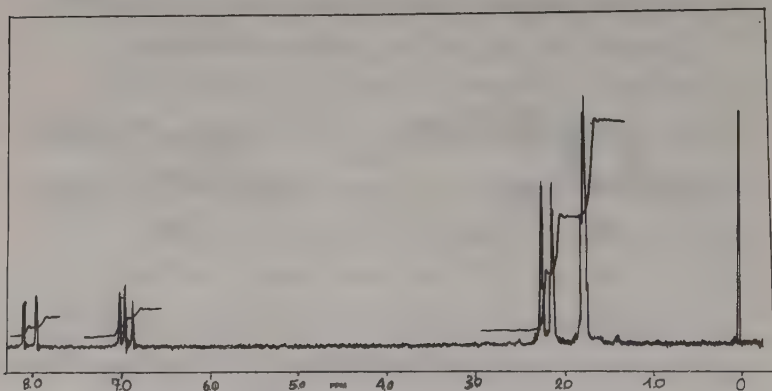


Abb.2: NMR-Spektrum der Verbindung 9 in CDCl_3

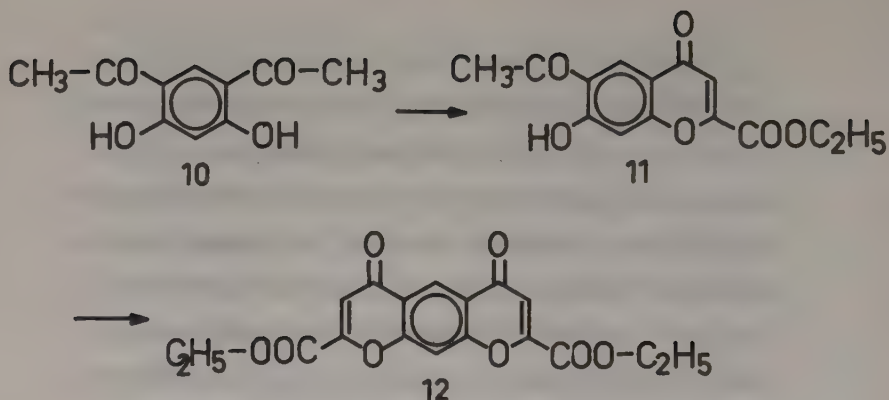
matischen Protonen koppeln nach Art eines AB-Systems und absorbieren bei 7,28 und 8,4 ppm.

Von diesen Versuchen Wittigs ausgehend sollte nun versucht werden, einerseits unsubstituierte Benzo-bipyrone herzustellen, weil diese -für nucleophile Reaktionen besonders zugänglich- von chemischem Interesse wären, andererseits verschieden substituierte Bipyrone, weil diese von pharmakologischem Interesse wären.

zunächst lag es nahe, statt des Dipropionylresorcins von einem Acetylderivat auszugehen; bei analogen Umsetzungen mit Salzen von Säuren und den entsprechenden Anhydriden sollte man in 3-Stellung unsubstituierte Produkte erwarten. Es zeigte sich jedoch, daß sowohl beim Umsetzen mit Essigsäure- als auch mit Propionsäurederivaten nach Hydrolyse nur teerartige Produkte entstanden, deren Aufarbeitung nicht den gewünschten Erfolg zeigte. Lediglich bei der Umsetzung mit dem Salz und dem Anhydrid der Benzoesäure konnte ein gut kristallisierendes Produkt erhalten werden, dessen Spektren aber nicht zu dem erwarteten Bipyrone paßten und welches daher später besprochen werden soll.

2.2 Synthese mit Hilfe der Esterkondensation

Da nach dem Kostanecki-Robinson-Verfahren die gewünschten Bipyrone nicht zu erhalten waren, wurde versucht, verschiedene Ester nach Claisen mit 4.6-Diacetylresorcin zu kondensieren. Jedoch gelang mir weder eine Umsetzung mit Ameisensäureester noch mit Essigsäureester in alkoholischer Lösung, da sofort die Natriumsalze ausfielen. Bei Verwendung von Oxalsäurediäthylester erhielt ich jedoch ein Salz von grüner bis brauner Farbe, das nach Hydrolyse und Cyclisierung, die wegen der Instabilität des β -Diketons sofort durchgeführt wurde, das 2-Carboäthoxy-6-acetyl-7-oxy-chromon **11** ergab. Die



Substanz zeigte mit Eisen-III-chlorid eine positive Phenolreaktion.

Im IR-Spektrum absorbiert der Ester bei 1720/cm, die Chromoncarbonylgruppe bei 1630/cm und das aromatische Keton bei 1660/cm.

Im Kernresonanzspektrum, gemessen in Deuteriochloroform, ergibt die Carbäthoxylgruppe ein Triplet bei 1,44 und ein Quartett bei 5,5 ppm. Die Signale für die Protonen in 3- und 5-Stellung liegen genau übereinander und geben ein Singulett bei 7,04 ppm. Das Proton in 8-Stellung absorbiert bei 8,66 und das Proton der Hydroxylgruppe bei 12,63 ppm, es läßt sich mit D_2O austauschen. Bei dem in Trifluoressigsäure aufgenommenen Spektrum verschiebt sich die Absorptionsbande des Protons in 3-Stellung zu niederem Feld, da der Pyronring unter Einfluß starker Säuren in ein Pyryliumsalz überführt werden kann. Die Protonen in 3- und 5-Stellung geben dann zwei Singulett von der gleichen Intensität.

Unter den Reaktionsbedingungen einer Claisenkondensation reagierte Diacetylresorcin nur einmal mit Oxalester, weil dann das gebildete Natriumsalz ausfiel. Durch erneute Reaktion des nach der Cyclisierung erhaltenen Chromons **11** mit Oxalsäureester sollte es möglich sein, auch die noch freie Acetylgruppe zur β -Dicarbonylverbindung umzusetzen. Die Reaktion gelang tatsächlich unter ganz analogen Bedingungen und führte nach Hydrolyse und Cyclisierung zum 2.8-Dicarbäthoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-di-4-pyron **12**.

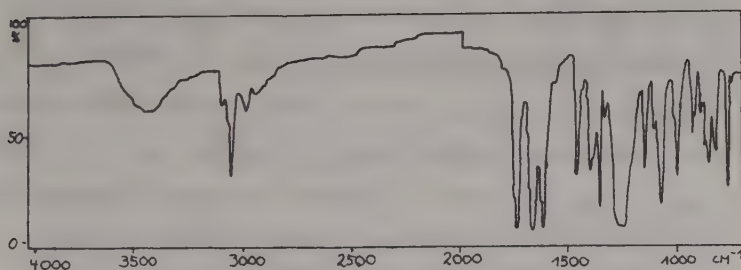


Abb.3: IR-Spektrum von 12 in KBr

Im IR-Spektrum ist die Esterbande bei 1735/cm, die Pyroncarbonylbande bei 1650 bis 1670/cm und die Aromatenbande bei 1600/cm zu erkennen.

Die Äthylestergruppen absorbieren im NMR-Spektrum (in Chloroform) als Triplet und Quartett, die Protonen in 3- und 7-Stellung als Singulett bei 7,12 und die aromatischen Protonen bei 7,8 und 9,1 ppm.

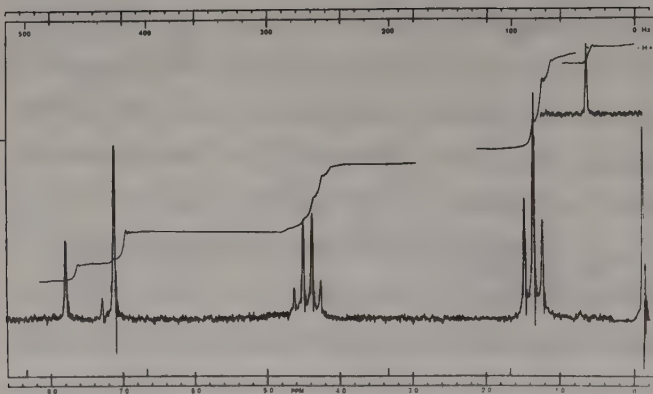
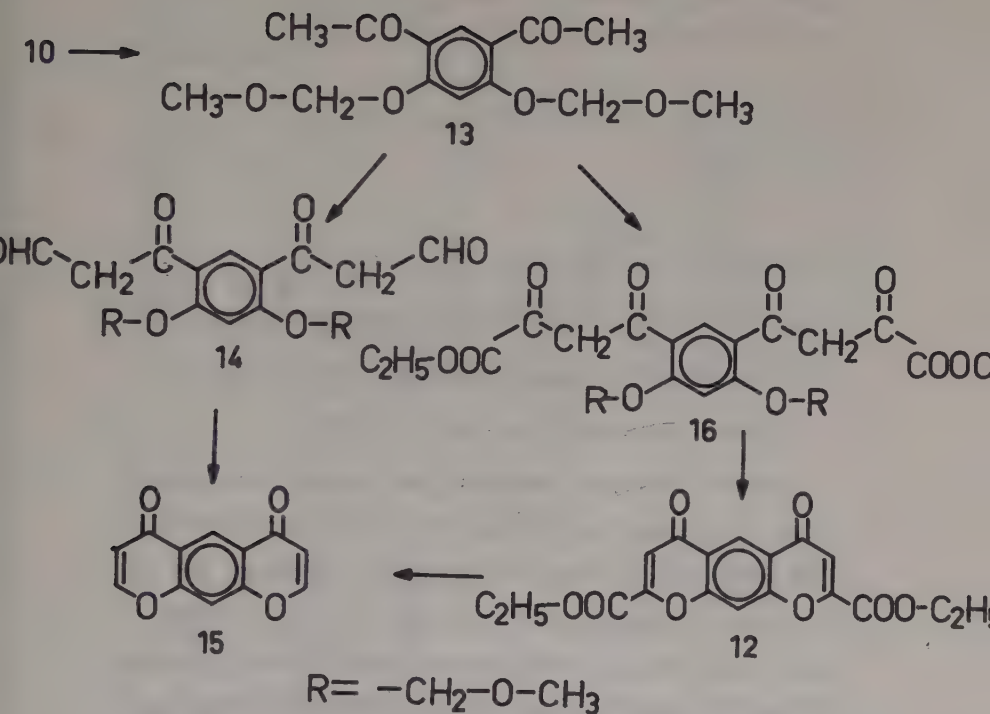


Abb.4: NMR-Spektrum von 12 in CDCl_3

Auf diese Weise ist das Bipyron⁺⁾¹² nur in zwei Reaktionsstufen zu erhalten. Schützt man aber die beiden phenolischen Hydroxylgruppen, so daß nach Kondensation nur noch Salzbildung an den enolisierbaren β -Diketonen möglich ist, so gelingt es, in einem Schritt zwei Moleküle Oxalester mit Diacetylresorcin zu verknüpfen. Die Bildung eines Acetals aus dem Phenolat und Chlormethyläther⁵⁷⁾ hat sich als brauchbare Methode zum Schutz der Hydroxylgruppe erwiesen. Diese Schutzgruppe kann schon durch Behandeln mit wäßriger Essigsäure abgespalten werden, wobei sich jedoch stets eine Cyclisierung zum Pyron anschließt.

+) Nach Abschluß dieser Untersuchungen wurde in einer englischen Patentanmeldung⁸⁵⁾ das Benzo-bipyron 12 beschrieben.



Es gelang mir nun auch ohne Schwierigkeiten, das Diacetylresorcin mit geschützten Hydroxylgruppen mit Ameisensäure- sowie mit Oxalsäureester zu kondensieren. Die so entstehenden β -Dicarbonylverbindungen **14** und **16** waren wenig haltbar, konnten aber mit wäßriger Schwefelsäure zu den Bipyronen **15** und **12** cyclisiert werden.

14 und **16** sind gelbe Substanzen, die, wie das Kernresonanzspektrum in Chloroform zeigt, zum großen Teil in enolisierter Form vorliegen.

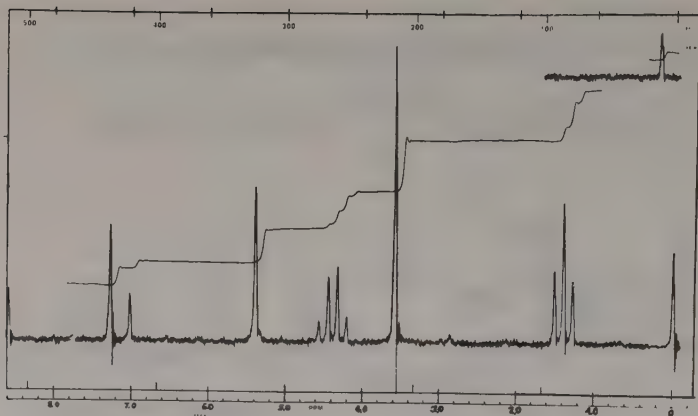


Abb.5: NMR-Spektrum von 16 in CDCl_3

Die Methylengruppe zwischen den Carbonylfunktionen gibt ein Signal im Bereich der olefinischen Protonen bei 7,24 ppm und das Integral zeigt nur die Hälfte der vorhandenen Protonen an. Die Protonen der durch Enolisierung entstandenen Hydroxylgruppen müßten infolge starker Wasserstoffbrückenbindung zur Carbonylgruppe bei ca. 15 ppm absorbieren⁵⁸⁾.

Die Struktur des unsubstituierten Benzo-bipyrons **15** wurde zunächst chemisch durch eine Synthese auf anderem Weg bewiesen: Durch Verseifen der Estergruppe in **12** erhielt ich die Säure **12a**, die dann thermisch decarboxyliert werden konnte und das Bipyron **15** ergab.

Die Analyse mit Hilfe von Spektren bestätigte die Struktur. Im IR-Spektrum erscheinen Absorptionsbanden bei 1640 bis 1660/cm (Carbonylgruppe) und bei

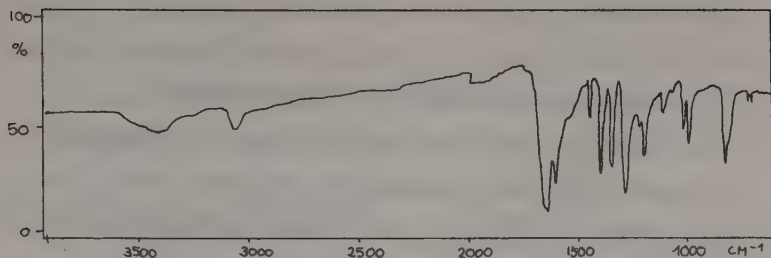


Abb.6: IR-Spektrum von 15 in KBr

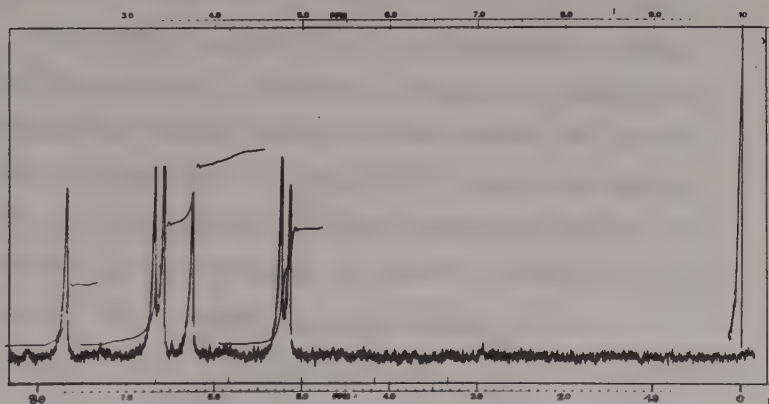


Abb.7: NMR-Spektrum von 15 in CF_3COOH
(Reg.Bereich um 100 Hz verschoben)

1610/cm (Aromat).

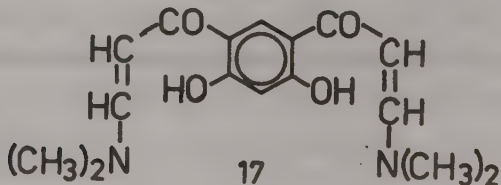
Das Kernresonanzspektrum, gemessen in Trifluor-essigsäure, gab die erwarteten Signale. Die aromatischen Protonen in 5- und 10-Stellung absorbierten bei 7,92 und 9,35 ppm als Singulets und die Protonen in 2 und 3, 7 und 8-Stellung koppelten mit 6 Hertz und absorbierten bei 8,3 und 6,86 ppm; die

Integrale der Singulettts und Dublettts verhielten sich wie 1:2.

2.3 Synthese mit Hilfe von Amidacetalen

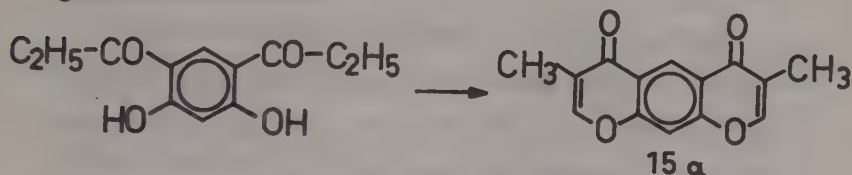
Es waren so zwei Wege gefunden worden, Bipyrone zu synthetisieren, jedoch erwiesen sich beide Verfahren als nicht sehr variationsfähig und zudem für größere Ansätze wenig geeignet.

Auf der Suche nach besseren Synthesemethoden setzte ich Diacetylresorcin mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal um, einer Verbindung, die sich zur Einführung des Dimethylaminomethylen-Restes in CH-acide Verbindungen eignet⁵⁹⁾⁶⁰⁾ und auch bei der Synthese von Chromon verwendet wurde²⁰⁾. Enamine von der Art der Verbindung **17** können wie β -Dicarbonylverbindungen



bzw. wie Hydroxymethylen-Derivate reagieren, die entstehende Verbindung **17** wäre dann mit der Verbindung **14** vergleichbar. Tatsächlich entstand bei der Umsetzung von **10** mit dem genannten Amidacetal das gewünschte Enamin **17** in guter Ausbeute. Beim Behandeln mit 20%iger Schwefelsäure cyclisierte **17** glatt unter Dimethylaminabspaltung zum Benzo-bipyrone **15**.

Nach der gleichen Methode gelang die Darstellung des 3,7-Dimethyl-benzo-bipyrons **15a**, indem man 4,6-Dipropionylresorcin mit dem Amidacetal umsetzte; die Reaktion verläuft hier in einem Schritt bis zum gewünschten Produkt.



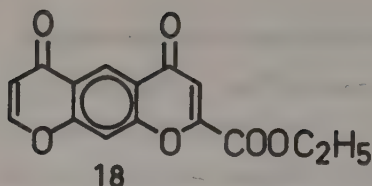
Im IR-Spektrum erscheinen die Absorptionsbanden der Carbonylgruppe und des Aromaten bei den schon bekannten Werten.

Im NMR-Spektrum (in Chloroform) kann man die allylische Kopplung der Methylgruppen (Signal bei 2,02 ppm) mit den benachbarten Protonen in 2- und 8-Stellung (Signal bei 7,75 ppm) erkennen.

Eine Darstellung des in 2- und 8-Stellung methylier-ten Benzo-bipyrons durch Reaktion von Diacetylresorcin mit Dimethylaminoacetamid-diäthylacetal gelang jedoch nicht.

Beim Umsetzen des Chromonderivats **11** mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal erhielt ich nach Hydrolyse das unsymmetrische 8-Carbäthoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')bi-4-pyron **18**, dessen Struktur durch Spektren bewiesen wurde.

So kann man im IR-Spektrum die Estergruppe bei 1740/cm, die beiden unterschiedlichen Pyroncarbonyl-

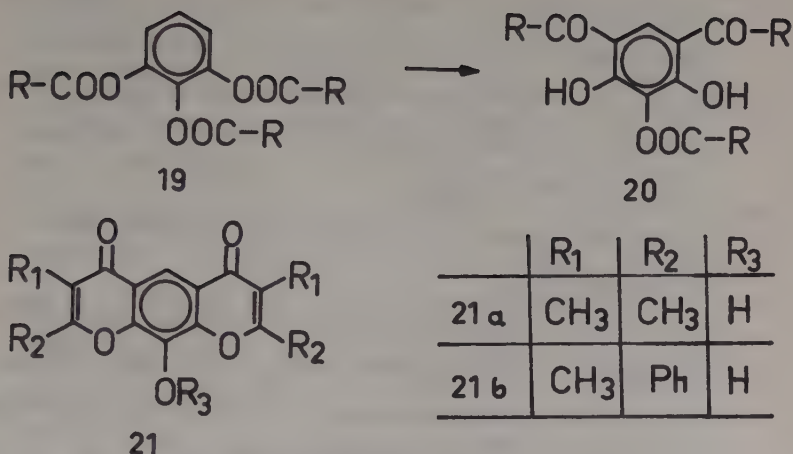


gruppen bei 1660 und
1640/cm und den Aromaten
bei 1610/cm durch Ab-
sorptionsbanden erken-

nen.

Im Kernresonanzspektrum (in Trifluoressigsäure) liegen die Signale der Äthylestergruppe als Triplet und Quartett bei 1,55 und 4,61 ppm, das Signal des Protons in 7-Stellung wird durch den Einfluß der beiden Carbonylgruppen zu tieferm Feld verschoben und liegt als Singulett bei 7,63 ppm. Die beiden aromatischen Protonen absorbieren bei 8,03 und 9,30 ppm.

Nachdem es somit gelungen war, verschiedene Bipyrone zu synthetisieren, die im heterocyclischen Teil unterschiedlich, symmetrisch und asymmetrisch substituiert waren, versuchte ich nun, im Benzolkern substituierte Bipyrone herzustellen. Dabei ging ich vom Pyrogallol aus, bei dem die phenolischen Hydroxylgruppen mit Propionsäure verestert und dann einer Fries'schen Verschiebung unterzogen wurden. Die Reaktion verlief in der gewünschten Richtung unter Erhaltung der mittleren Estergruppe. Dies ging sowohl aus dem IR-Spektrum hervor, in dem neben einer Esterbande auch Absorptionsbanden von aromatischen Ketonen auftraten, als auch aus dem NMR-Spektrum, welches die Anwesenheit von Äthylgruppen mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung erkennen ließ



und das Signal nur eines aromatischen Protons als Singulett zeigte. Das Integral über dem Singulett der Hydroxylprotonen ließ außerdem die Anwesenheit von zwei Hydroxylprotonen erkennen.

Beim Behandeln der Verbindung **20** mit Salz und Anhydrid von Essig- bzw. Benzoesäure erhielt ich die gewünschten 10-Oxy-bipyron-Derivate; gleichzeitig wurde der Propionsäureester am Kohlenstoff 10 zum Ester der eingesetzten Säure umgewandelt. Die Bildung des 10-Hydroxy-benzo-bipyrons gelang glatt mit Natriumhydroxid in Alkohol und anschließendem Ansäuern.

So zeigt das 2,3,7,8-Tetramethyl-10-oxy-benzo-(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron (**21a**) im IR-Spektrum die Pyroncarbonylbande bei 1620-1640/cm.

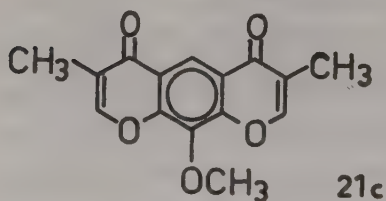
Im NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure geben die

Methylgruppen in 2- und 8- bzw. in 3- und 7-Stellung Singulettts bei 2,33 und 2,80 ppm; das aromatische Proton absorbiert, ebenfalls in Form eines Singulettts, bei 9,06 ppm. Das Hydroxylproton gibt in Trifluoressigsäure kein Signal.

Eine Phenolreaktion mit Eisen-III-chlorid wurde nicht beobachtet.

Bei der Verbindung **21b** geben die Methylgruppen im NMR-Spektrum (Trifluoressigsäure) ein Singulett bei 2,4 ppm als Absorptionssignal, und die Phenylprotonen absorbieren bei 7,7 ppm (Multiplett).

Ein in 2- und 8-Stellung unsubstituiertes 10-Hydroxybipyron wurde auch aus **20** (R=Äthyl) und N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal hergestellt. Bei dieser Re-



aktion wurde der Propionylrest an der Phenolgruppe gegen eine Methylgruppe ausgetauscht, so daß im NMR-Spektrum

(Trifluoressigsäure) alle vier Absorptionssignale Singulettts waren: das Signal der Methylgruppen bei 1,70, der Methoxylgruppe am Kohlenstoff 10 bei 3,82, das der Protonen in 2- und 8-Stellung bei 7,68 und das des aromatischen Protons bei 8,52 ppm.

Vergleicht man die optischen Eigenschaften der dargestellten Benzo-bipyrone mit denen von 4-Pyronen oder Chromonen, so kann man folgendes feststellen:

UV-Spektren: In neutralen Lösungsmitteln liegen die Absorptionsmaxima der 4-Pyrone je nach Substitution zwischen 250 und 290 nm⁴²⁾. Die langwelligsten Maxima von Chromonen und Flavonen liegen zwischen 280 und 300 nm⁴²⁾, abhängig von Substituenten am Pyronring. Die Benzo-bipyrone zeigen dagegen eine Verschiebung der Maxima um ca. 20 nm zu längeren Wellen, nämlich zu 320 nm, unabhängig von Substituenten an den Pyronringen.

IR-Spektren: 4-Pyrone und Chromone zeigen Carboxylabsorptionsbanden zwischen 1610 und 1650/cm⁴²⁾. Bei den von mir dargestellten Benzo-bipyronen fallen die oft breiten Absorptionsbanden auf, die bis zu 1660/cm reichen können.

NMR-Spektren (in Trifluoressigsäure): Die Protonen des 4-Pyrone geben Signale bei 7,42 ppm (3-Stellung) und 8,76 ppm (2-Stellung), die Kopplungskonstante beträgt 6 Hz. Die entsprechenden Protonen beim Chromon geben Signale mit gleicher Kopplungskonstante bei 7,42 und 8,86 ppm, die vom Benzo-bipyrone bei 6,86 und 8,3 ppm. Offensichtlich beeinflusst ein Heterocyclus den anderen so, daß die Abschirmung der Protonen größer wird und die Signale deshalb um ca. 0,5 ppm zu höherem Feld verschoben werden.

Die bei monocyclischen Pyronen zu beobachtenden weiteren Aufspaltungen der Pyron-Protonensignale, bedingt durch gegenseitige Beeinflussung dieser Protonen, treten naturgemäß bei den Benzo-bipyronen nicht auf.

3.) Reaktionen von Benzo-bipyronen

3.1 Reaktionen mit Phosphorpentasulfid

Aus einigen der hergestellten Bipyronen wurden durch Behandeln mit Phosphorpentasulfid in Xylol die entsprechenden Thio-bipyronen dargestellt⁶²⁾, wobei in allen Fällen beide Carbonylsauerstoffe durch Schwefel ersetzt wurden.

Da das Ionisierungspotential des einsamen Elektronenpaares der Thiocarbonylgruppe geringer ist als bei der Carbonylgruppe⁶¹⁾, ist es verständlich, daß bei den Thio-bipyronen (alle sind gelb-braun gefärbte Substanzen) eine Verschiebung der UV-Maxima hin zu längeren Wellen auftritt. So zeigt das Bipyron im UV-Spektrum (in Dioxan) Maxima bei 319, 296 und 240 nm, das entsprechende Thio-bipyron dagegen ein strukturierteres Spektrum mit Maxima bei 426, 363, 336, 291, 273 und 221 nm. Je mehr der heterocyclische Teil des Moleküls mit Methylgruppen substituiert ist, desto weniger aufgespalten erscheint das Spektrum, obgleich der Kurvenverlauf sonst gleich bleibt.

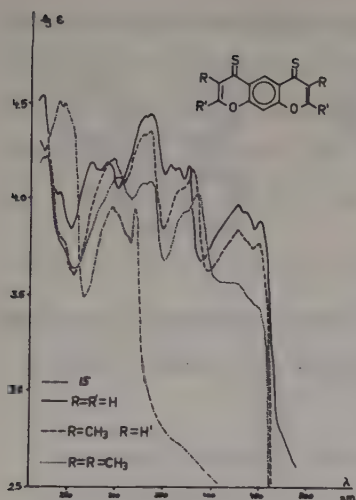


Abb.8: UV-Spektren der
Thio-bipyrone in Dioxan

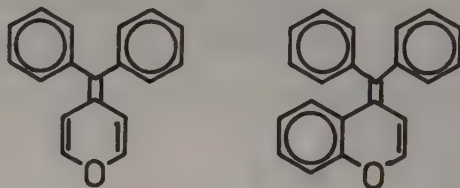
Im IR-Spektrum der Thio-bipyrone verschwinden die Carbonylschwingungen bei 1620 bis 1660/cm, lediglich die Aromatenbande bei 1600/cm bleibt mit gleicher Intensität bestehen. Infolge stärkerer Pyrylium-ionen Bildung verschieben sich im Kernresonanzspektrum die Signale der am heterocyclischen Ring sitzenden Substituenten um ca. 0,1 ppm zu tieferem Feld hin.

3.2 Reaktion mit Diphenylketen

Staudinger⁶³⁾ sowie Eiden und Peglow⁶⁴⁾ untersuchten die Reaktion von 4-Pyronen und Chromonen mit Diphenylketen⁺); sie erhielten unter Kohlen-

+) Sie verwendeten das leichter zu handhabende Chinolin Addukt des Diphenylketens, das oberhalb 120° zerfällt und sich wie das Keten verhält.

dioxidabspaltung 4-Diphenylmethylen-4H-pyrane bzw. -Chromene.

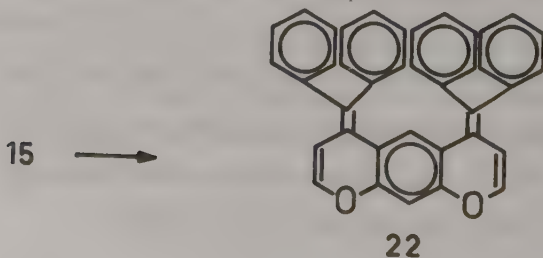


Durch die Ergebnisse dieser Experimente angeregt, untersuchte ich das Verhalten des Benzo-bipyrans gegenüber Diphenylketen.

Da das Diphenylketen-Chinolin-Addukt und das Benzo-bipyran **15** beim Erhitzen in Lösungsmitteln nicht miteinander reagierten, wurde ein Gemisch beider Substanzen unter Kohlendioxid zusammengeschmolzen und die Schmelze nach Beendigung der Reaktion mit Chloroform extrahiert. Aus den Chloroformauszügen konnten nach dem Aufarbeiten gelbe Kristalle erhalten werden.

Das IR-Spektrum dieser Verbindung **22** zeigt bei 1640/cm eine ausgeprägte Bande, die einer C-C-Doppelbindungsschwingung zugeordnet werden kann; eine Aromatenbande liegt bei 1605/cm.

Im NMR-Spektrum (in Chloroform) sind zwei Dubletts



mit einer Kopplungskonstante von 6 Hz bei 5,86 und 6,46 ppm zu erkennen, sie entsprechen den vier Protonen an den heterocyclischen Ringen. Die anderen, insgesamt 22 aromatischen Protonen werden durch ein Multiplett von 6,6 bis 7,5 ppm wiedergegeben.

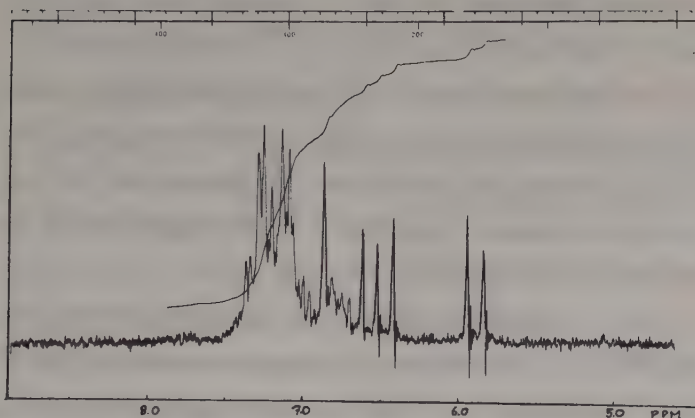


Abb.9: NMR-Spektrum von 22 in CDCl_3

Eine wesentliche Unterstützung für die Formel **22** lieferte das Massenspektrum mit einem Molekülionen-Peak bei m/e 514.

Das NMR-Spektrum von **22** sowie die UV-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln werden in dem Kapitel über Pyryliumsalze beschrieben.

3.3 Reaktionen mit sekundären Aminen

Wie frühere Untersuchungen zeigen, reagieren 4-Pyrone⁶⁵⁾⁶⁶⁾ und Chromone⁶⁷⁾⁶⁸⁾ mit Aminen unter Ringaufspaltung zu Aminovinylketonen. Während sich

bei der Umsetzung von primären Aminen mit 4-Pyronen unter erneuter Ringbildung ein 4-Pyridon bilden kann, ist eine entsprechende Cyclisierung zu 4-Chinolonen bei Benzopyronen nicht beobachtet worden. Sekundäre Amine können naturgemäß nur bis zu den Aminovinylketonen reagieren. So wurde Chromon unter anderem mit Diäthylamin⁶⁹⁾, Piperidin⁷⁰⁾ und Morpholin⁷¹⁾ zu den entsprechenden o-Hydroxy- ω -aminomethylenacetophenonen umgesetzt, gelben Verbindungen, die übereinstimmende UV-Spektren mit Maxima bei 357 nm zeigten. Ähnliche Reaktionen führte ich nun mit dem Benzo-bi-4-pyron durch.

Das 4.6-Di(ω -dimethylaminomethylen)-acetylresorcin **17**, welches bei der Reaktion von dem Bipyrone **15** mit Dimethylamin zu erwarten war, hatte ich bereits als Zwischenprodukt bei der Benzo-bipyrone-Synthese aus Diacetylresorcin und N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal erhalten (siehe Seite 22).

Die gelbe Verbindung zeigt im UV-Spektrum (Dioxan) charakteristische Maxima bei 373, 339 und 267 nm.

Im IR-Spektrum fällt neben der Bande des chelatisierten Ketons bei 1620/cm eine ebenso intensive Bande bei 1530/cm auf, die wahrscheinlich einer Schwingung des vinylogenen Säureamids zuzuordnen ist⁸⁹⁾.

Beim Umsetzen des Bipyrone **15** in Alkohol mit der doppelten Menge Piperidin fiel bereits während der Reaktion eine gelbe Verbindung **17a** aus, die nach der

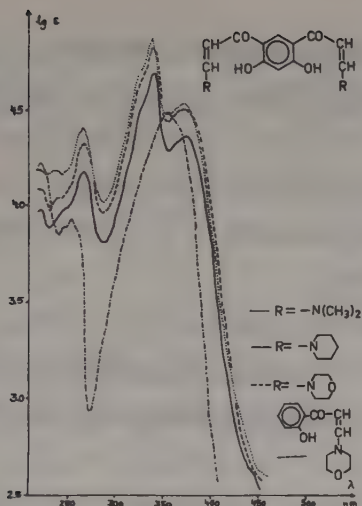


Abb.10: UV-Spektrum
der Enaminoketone 17

Reinigung ein UV-Spektrum zeigte, das mit dem des Dimethylaminoderivates **17** nahezu identisch war.

Im IR-Spektrum liegt die Carbonylabsorptionsbande wieder bei 1620/cm und auch die intensive Bande bei 1535/cm tritt wieder auf.

Diese Verbindung war im Gegensatz zu den anderen Aminovinylketonen so weit in Dimethylformamid löslich, daß ein NMR-Spektrum von ausreichender Qualität zu erhalten war. Die Protonen des Piperidinringes ergeben ein breites Signal bei etwa 3,2 ppm, die Vinylprotonen-Signale liegen bei 6,13 und 7,93 ppm und zeigen eine Kopplungskonstante von 12 Hz, was für eine trans-Anordnung der Substituenten an der Doppelbindung spricht. Die Signale der beiden aromatischen Protonen liegen bei 6,16 und 8,5 ppm.

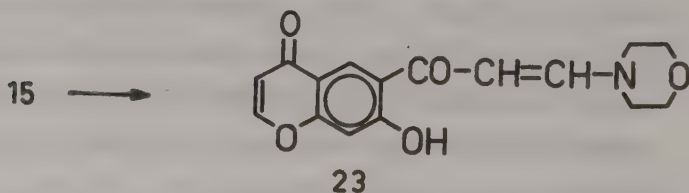
Die gleiche Verbindung erhielt ich, als ich das

Dimethylaminoderivat¹⁷ in Piperidin erhitzte.

Eine analoge Verbindung^{17b} mit Morpholin als Aminrest konnte nur durch Erhitzen des Bipyrans¹⁵ in Morpholin ohne Lösungsmittel erhalten werden. Auch hier traten im UV- und IR-Spektrum die schon erwähnten Absorptionsbanden auf.

Die gleiche Reaktion, in alkoholischer Lösung durchgeführt, ergab ein Produkt, welches nach der Elementaranalyse nur einmal mit Morpholin reagiert haben konnte.

Das Massenspektrum dieser Verbindung zeigt einen Molekülionen-Peak bei m/e 301 und zwei weitere Peaks bei m/e 215 und 189. Das spricht für eine Formulierung des Produktes als Chromonderivat²³, wobei der Peak bei m/e 215 durch Abspaltung des Morpholinrestes und der bei m/e 189 durch Abspaltung der Vinylmorpholin-Gruppe hervorgerufen sein könnte.



Auch das IR-Spektrum mit einer breiten Bande von 1610 bis 1660/cm (Carbonylschwingungen) sowie einer Bande bei 1530/cm (vinylloges Säureamid) spricht für eine Formulierung nach ²³.

Im NMR-Spektrum, in Dimethylsulfoxid gemessen,

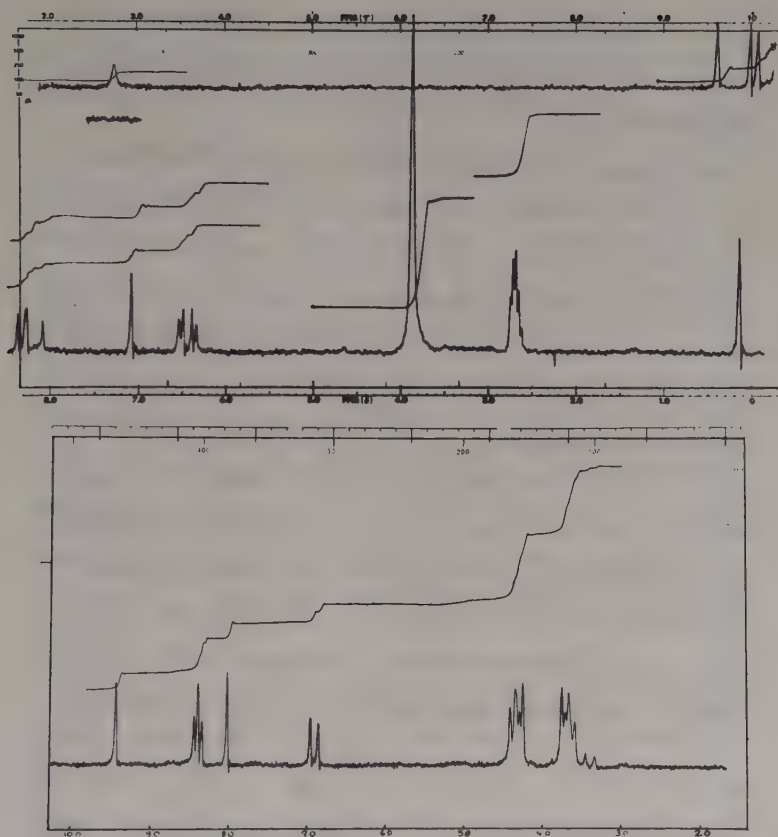
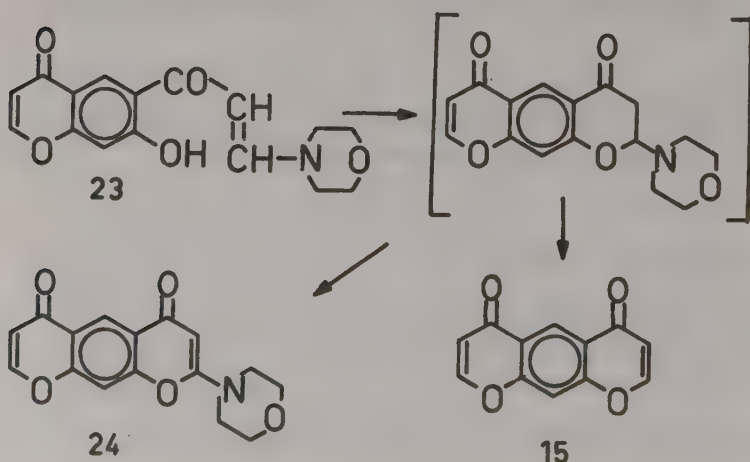


Abb.11 und 12: NMR-Spektren von 23 in Dimethylsulfoxid d_6 und Trifluoressigsäure

erscheinen die Signale der Protonen des Morphinolins als Singulett bei 3,7 ppm, die der aromatischen Protonen bei 6,91 und 8,55 ppm. Die Protonen des heterocyclischen Ringes koppeln mit 6 Hz und ergeben Signale bei 6,42 und 8,29 ppm. Die Vinylprotonen koppeln mit 12 Hz und geben Dubletts bei

6,27 und 8,03 ppm. Durch das Aufeinanderfallen von jeweils zwei der Dubletts werden die Signale etwas unübersichtlich.

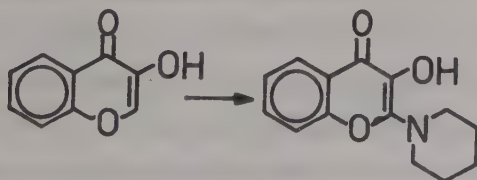
Beim Messen des NMR-Spektrums von **23** in Trifluoressigsäure entstand ein Spektrum, welches durch die Formel **23** nicht zu erklären ist. Die Signale der Morpholinprotonen erscheinen mit zwei breiten Signalen bei 3,6 und 4,3 ppm; außerdem treten zwei Einprotonen-Dubletts bei 6,93 und 8,30 ppm auf. Drei weitere Singulets für je ein Proton liegen bei 7,95, 8,33 (dieses Singulett liegt genau in einem Dublett) und 9,31 ppm. Da die Dubletts nur jeweils von einem Proton stammen, kann das Spektrum nicht mit dem Übereinanderfallen der vier Dubletts der Verbindung **23** erklärt werden. Am besten wäre die Formulierung **24** mit dem Spektrum in Übereinstimmung

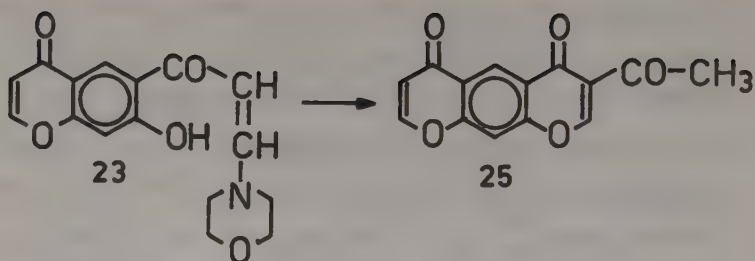


zu bringen, wobei die Banden der beiden aromatischen und des am substituierten Heterocyclus liegenden Protons die drei Singulets erklären würden. Hierbei ist eine Addition der Hydroxylgruppe an die Vinylgruppe anzunehmen sowie eine nachfolgende Oxidation durch Luftsauerstoff⁺). Bei Versuchen, die Verbindung zu isolieren, konnte ich jedoch nur das Hydrolyseprodukt, nämlich das Benzo-bipyron¹⁵ gewinnen. Durch vorsichtiges Eindampfen und Trocknen des Rückstandes konnte das Produkt²⁴ zwar isoliert und ein Kernresonanzspektrum in Dimethylsulfoxid aufgenommen werden, welches dem in Trifluoressigsäure entsprach; Umkristallisieren führte jedoch immer wieder zum Bipyron¹⁵. Auch ein UV-Spektrum zeigte den Kurvenverlauf von ¹⁵.

Beim Behandeln des Chromonderivates²³ mit Acetanhydrid entstand als Endprodukt nicht der Phenyl-essigsäureester, sondern das 3-Acetyl-benzo-bipyron ²⁵, welches erst später besprochen werden soll.

+) In ähnlicher Weise reagieren 3-Hydroxychromone mit sekundären Aminen zu 3-Hydroxy-2-amino-chromonen.
(D. Dölcher, Dissertation Berlin 1972)

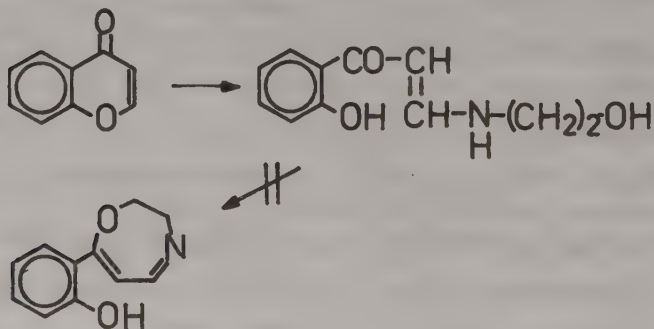




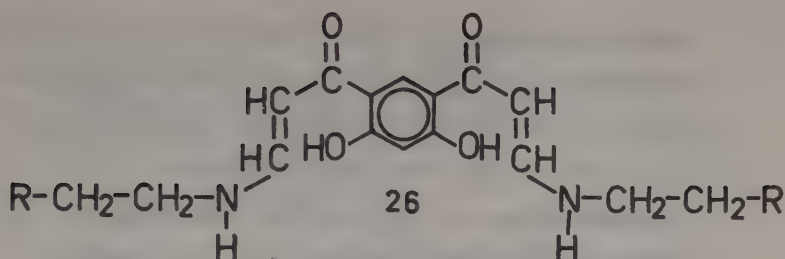
3.4 Reaktionen mit Diaminen und Aminoalkoholen

Im Laufe seiner Untersuchungen hatte Kostka⁷¹⁾

Chromon nicht nur mit einfachen Aminen, sondern auch mit Aminoäthanol umgesetzt und ein Enaminoketon erhalten. Prinzipiell wäre bei diesen Umsetzungen nach Reaktion des Chromons zum Vinylketon ein erneuter Ringschluß zu einem 7-Ring möglich; dieser Ringschluß ist aber bis jetzt nicht beobachtet worden.



Bei der Reaktion des Benzo-bipyrons¹⁵ mit Amino-äthanol in alkoholischer Lösung erhielt ich ein gelbes Produkt **26a**, welches eine positive (rote) Eisen-III-chlorid Reaktion zeigte. Im IR-Spektrum sind wieder die Absorptionsbanden eines chelatisier-



- a R = OH
- b R = NH₂
- c R = N(CH₃)₂

ten Ketons und der vinylogenen Säureamidgruppe bei 1620 und 1530/cm zu sehen, im UV-Spektrum (Dioxan) liegen die Maxima bei 378, 343 und 266 nm, der Kurvenverlauf entspricht völlig dem der im vorigen Abschnitt behandelten Vinylketone. Daß es sich um eine Verbindung des Types **26a** handelte, wurde dadurch bestätigt, daß nach leichtem Erwärmen in Piperidin das analoge Enamin **17a** erhalten wurde.

Bei der Reaktion von **15** mit Äthylendiamin entstand eine gelbe Verbindung, die so schwer löslich war, daß ein Reinigen durch Umkristallisieren aus gebräuchlichen Lösungsmitteln nicht gelang. Im IR-Spektrum von **26b** wurden wieder Banden bei 1620 und 1530/cm gefunden. Die Umsetzung mit N,N-Dimethyl-äthylendiamin führte zu einem Produkt **26c** mit wesentlich besseren Lösungseigenschaften, welches wieder die für Enaminoketone charakteristischen IR- und UV-Spektren zeigte.

Wegen schlechter Löslichkeit konnte von allen drei Verbindungen kein NMR-Spektrum brauchbarer Qualität erhalten werden, die Elementaranalysen stimmten jedoch mit den berechneten Werten überein.

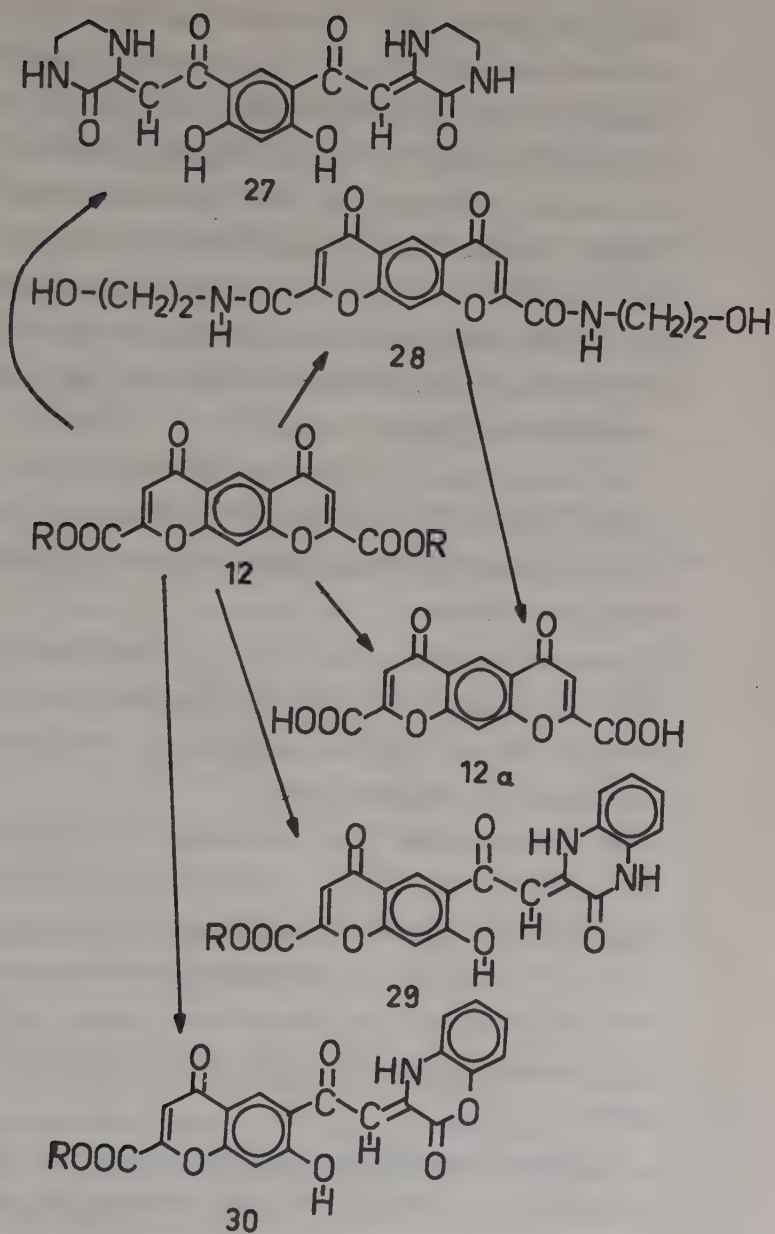
Interessant schien mir auch die Umsetzung von 2,8-Dicarbäthoxy-benzo-bipyron mit 1,2-Diaminen oder 1,2-Aminolen zu sein.

Polnische Autoren⁷²⁾⁷³⁾ zeigten, daß bei der Umsetzung von Chromon-2-carbonsäureestern mit Äthylendiamin Piperazinone entstehen, also nach Öffnung des Pyronringes ein neuer sechsgliedriger Ring gebildet wird. Eine Reaktion des Chromoncarbonsäureesters mit Aminoäthanol führte dagegen nur zu dem Säureamid.

Bei der Umsetzung von **12** mit Äthylendiamin in alkoholischer Lösung entstand ein gelbes kristallines Produkt. Nach den Analysen und Spektren-Daten mußte ein Äquivalent **12** unter Alkoholabspaltung mit zwei Äquivalenten Amin zu dem Bipiperazinon-Derivat **27** reagiert haben.

So zeigt das neue Produkt im IR-Spektrum eine Bande bei 1690/cm (die Esterbande in **12** lag bei 1740/cm), die einem Säureamid zugeordnet werden kann. Weiter ist eine breite Absorptionsbande bei 1600/cm zu erkennen, die wahrscheinlich vom Aromaten und vom chelatisierten Keton stammt.

Das NMR-Spektrum (in Dimethylsulfoxid) zeigt, daß



keine Äthylgruppe mehr im Molekül vorhanden ist. Außerdem sind drei Singulets zu erkennen: zwei stammen jeweils von einem aromatischen Proton und liegen bei 6,3 und 8,2 ppm, das dritte liegt bei 6,5 ppm und entspricht den zwei Protonen der Methin-
gruppen. Die acht Methylenprotonen ergeben ein breites Signal bei 3,45 ppm. Zwei breite Signale, die beim Zusatz von D₂O verschwinden, liegen bei 8,55 und 10,25 ppm und müssen den Protonen an den Stickstoffatomen zugeordnet werden.

Das UV-Spektrum zeigt Maxima bei 401, 370 und 267 nm, sie sind im Vergleich zu den Spektren der vorher besprochenen Enaminoketone etwas zu längeren Wellen verschoben.

Dasselbe Produkt erhielt ich auch durch Kondensation des Chromonderivates¹¹ mit Oxalester und anschließendem Umsetzen der entstandenen β -Dicarbonylverbindung mit Äthylendiamin.

Die Umsetzung des 2,8-Dicarbäthoxy-benzo-bipyrons mit 2-Aminoäthanol führte, wie es ähnlich bei dem entsprechenden Chromoncarbonsäurederivat beschrieben ist⁷²⁾, nur zu dem N-Hydroxyäthylcarbonsäureamid. Die Substanz war sehr schwer löslich, so daß ein Kernresonanzspektrum nicht gemessen werden konnte.

Im IR-Spektrum kann man aber die Bande der Säureamidgruppe bei 1660/cm, die der Pyroncarbonylgruppe

bei 1635/cm und die des Aromaten bei 1600/cm erkennen.

Sowohl Verseifen des Esters **12** als auch des Säureamids **28** führte zu dem gleichen Produkt, dem 2,8-Dicarbonsäure-benzo-bipyron **12a**.

Bei der Reaktion des Benzo-bipyrons **12** mit o-Phenyldiamin⁺) in siedendem Äthanol fielen bereits während der Umsetzung orangerote Kristalle aus. Aus der Analyse sowie dem Molekülionen-Peak im Massenspektrum war ersichtlich, daß **12** nur mit einem Äquivalent Diamin reagiert hatte.

Im IR-Spektrum treten vier Carbonylabsorptionsbanden auf: die Esterbande am Chromonring bei 1740/cm,

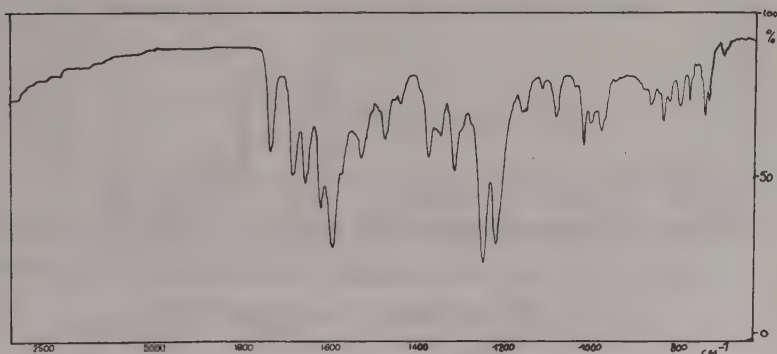


Abb.13: IR-Spektrum von 29 in KBr

+) Ähnliche Untersuchungen der Reaktionen von 2-Chromoncarbonsäureestern mit Diaminen und Aminolen sind von M. Beutenmüller beschrieben worden (Dissertation Berlin 1969)

die Säureamidbande bei 1690/cm, die Chromoncarbonylbande bei 1660/cm sowie die Bande des Vinylketons bei 1625/cm. Der Aromat war wieder durch eine Absorptionsbande bei 1600/cm zu erkennen.

Schon IR-Spektrum und Analyse machen eine Formulierung des Reaktionsproduktes nach **29** wahrscheinlich; bestätigt wird die Struktur durch das NMR-Spektrum (in Dimethylsulfoxid), in welchem eine Äthylestergruppe mit einer Triplet/Quartett-Anordnung zu erkennen ist. Neben dem Multipllett der Aromatenprotonen bei 6,8 bis 7,2 ist die Absorptionsbande des

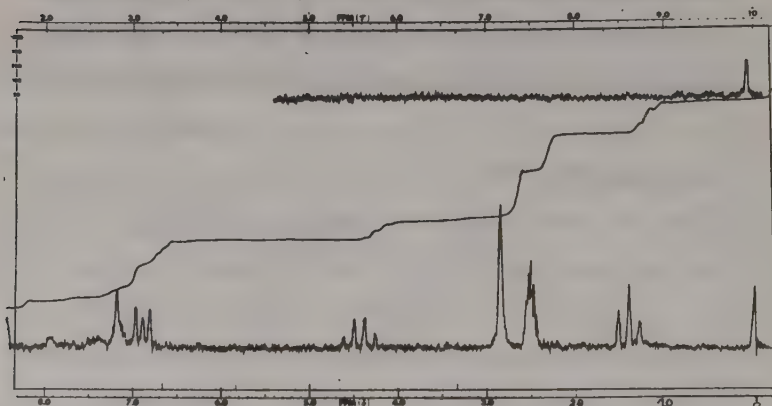


Abb.14: NMR-Spektrum von 29 in DMSO d_6

Protons am Kohlenstoffatom 8 als Singulett bei 8,5 ppm zu sehen. Da das Spektrum wegen geringer Löslichkeit des Produktes bei 140° aufgenommen werden mußte, sind die Signale der Protonen am Stickstoff und Sauerstoff nicht sichtbar, sie sind offensichtlich bei dieser Temperatur gegen Deuterium-

atome des Lösungsmittels ausgetauscht worden.

Das UV-Spektrum der Verbindung **29** in Dioxan zeigt Maxima bei 461, 437 und 276 nm.

Das Massenspektrum zeigt den Molekülionen-Peak bei m/e 421. Durch Äthylenabspaltung (aus der Estergruppe) entsteht ein Peak bei m/e 385, durch Abspaltung des Piperazinonmethinrestes entstehen die Peaks bei m/e 261 und 160. Eine Spitze bei m/e 233 spricht für die Abspaltung von CO von dem verbliebenen Rest.

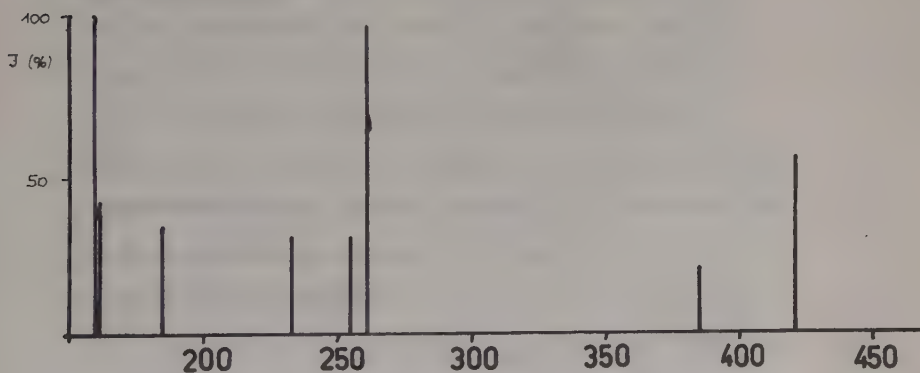


Abb.15: Massenspektrum von 29 (Ausschnitt)

Die analoge Reaktion von **12** mit o-Aminophenol führt zu dem entsprechenden Oxazinon **30**.

Auch hier zeigt das IR-Spektrum vier Carbonylbanden: die Lactonbande bei 1755/cm, die Esterbande bei 1740/cm, die Chromoncarbonylbande bei 1665/cm und die Vinylketonbande bei 1625/cm.

Das NMR-Spektrum von **30** in Dimethylsulfoxid ist

ebenfalls dem Spektrum von **29** sehr ähnlich. Die Absorptionsbanden einer Äthylgruppe sind zu erkennen, die Signale der sieben aromatischen Protonen liegen zwischen 6,8 und 7,2 ppm und ein einzelnes aromatisches Proton absorbiert bei 8,35 ppm. Auch dieses Spektrum mußte wegen geringer Löslichkeit von **30** wieder bei 140° gemessen werden.

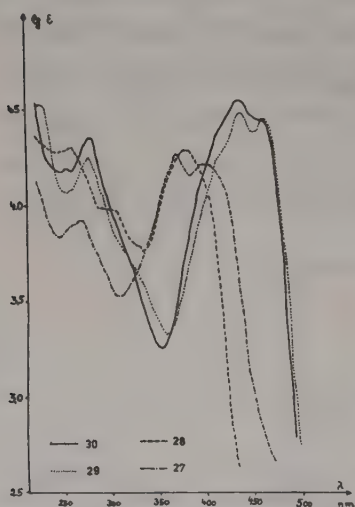


Abb. 16: UV-Spektren der Verbindungen 27, 28, 29 und 30 in Dioxan

Schließlich liegen auch die Maxima im UV-Spektrum bei ähnlichen Werten wie beim Piperazinon **29**, nämlich bei 460, 436 und 277 nm.

Das Massenspektrum zeigt neben dem Molekülionen-Peak bei m/e 423 ähnliche Spaltprodukte wie bei **29**, so erscheinen Peaks bei m/e 393, 261, 233 und 161.

3.5 Reaktionen mit Hydrazin

Im Widerspruch zu den Ergebnissen früherer Arbeiten,

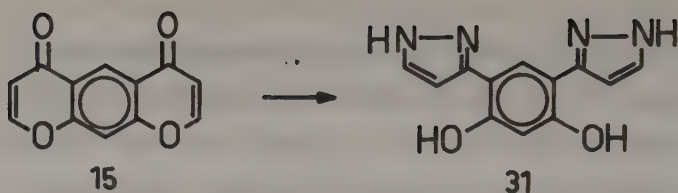
in denen die Endprodukte der Umsetzungen von 4-Pyronen mit Hydrazin als 4-Pyridonderivate formuliert waren⁷⁴⁾, standen die Resultate der Versuche von Jones und Mann⁷⁵⁾, die aus Pyron und Hydrazin ein in 3-Stellung substituiertes Pyrazol erhielten. Auch spätere Untersuchungen über die Umsetzungen von verschiedenen 4-Pyronen mit Hydrazin ergaben als Reaktionsprodukte immer Pyrazolderivate⁷⁶⁾⁷⁷⁾. Ebenso wurden Pyrazole bei der Reaktion von Chromonen und Acylchromonen mit Hydrazin erhalten⁷⁸⁾.

Im Folgenden habe ich nun die Reaktion von verschiedenen Benzo-bipyronen mit Hydrazin untersucht.

Die Umsetzung von **15** wurde zunächst wieder in äthanolischer Lösung mit 80%igem wässrigen Hydrazinhydrat durchgeführt. Nach Ansäuern und Einengen der Lösung wurden farblose Kristalle erhalten und deren Eigenschaften untersucht.

Im IR-Spektrum fällt auf, daß die Bande der Carbonylschwingung nicht mehr vorhanden ist und nur noch die Absorptionsbande eines Aromaten bei 1605/cm auftritt. Dagegen ist im Bereich von 3300 bis 3400/cm eine starke NH-Schwingungsbande zu sehen.

Im Kernresonanzspektrum (gemessen in Dimethylsulfoxid) lassen sich zwei Singulets bei 6,52 und 8,05 ppm sowie zwei Dubletts mit der Kopplungskonstante 3 Hz bei 6,93 und 7,83 ppm beobachten; die Integrale zeigen bei den Dubletts doppelt so



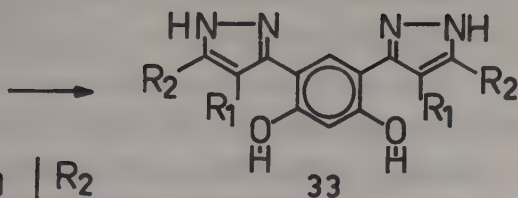
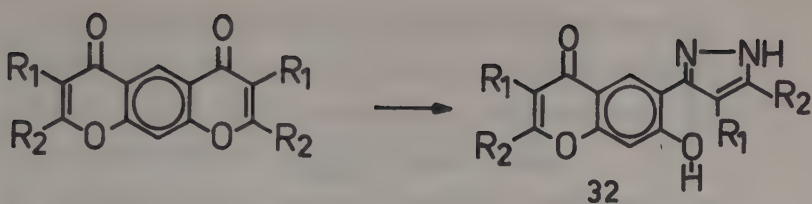
viele Protonen an wie bei den Singulettts. Außerdem sind noch zwei breite Banden bei 10,06 und 13,06 ppm zu erkennen, die beim Zusatz von D_2O verschwinden und für OH- oder NH-Gruppen sprechen. Da auch der Analyse nach eine Reaktion von einem Äquivalent **15** mit zwei Äquivalenten Hydrazin stattgefunden hat, so muß das Reaktionsprodukt als Pyrazolderivat **31** aufgefaßt werden.

Bei der analogen Umsetzung von Methyl-substituierten Benzo-bipyrenen erhielt ich nach der gleichen Aufarbeitung Substanzen, deren Spektrum nicht mit dem eines symmetrischen Moleküles übereinstimmten.

So zeigt das Umsetzungsprodukt des 3,2,7,8-Tetramethyl-benzo-bipyrone mit Hydrazin im IR-Spektrum sowohl eine Carbonylbande bei 1630/cm als auch NH-Absorptionsbanden bei 3200/cm.

Im Kernresonanzspektrum (Trifluoressigsäure) sind die Signale von vier verschiedenen Methylgruppen im Bereich von 2,33 bis 2,83 ppm zu sehen, außerdem noch zwei Singulettts bei 7,50 und 8,66 ppm, die von jeweils einem Proton stammen.

Auf Grund dieser Spektren mußte angenommen werden,



	R ₁	R ₂
a	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	H

daß bei der Reaktion nur ein Pyronring zu einem Pyrazol reagiert hatte und so ein Chromonderivat **32a** entstanden war; diese Annahme wurde durch die Elementaranalysenergebnisse bestätigt.

In gleicher Weise reagierte das 3,7-Dimethyl-benzo-bipyrone mit einem Äquivalent Hydrazin. Wieder treten im IR-Spektrum des Reaktionsproduktes sowohl Banden der NH- als auch der Carbonylschwingungen auf.

Im NMR-Spektrum (in Dimethylsulfoxid) von **32b** kann man Signale von zwei unterschiedlichen Methylgruppen finden. Außerdem treten vier einzelne Singuletts auf, die von den aromatischen Protonen sowie

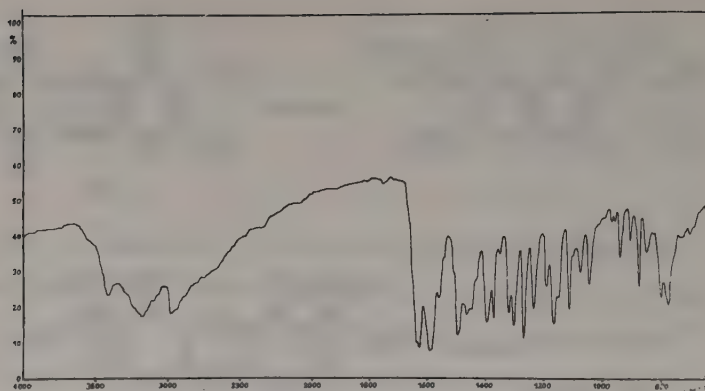


Abb.17: IR-Spektrum von 32b in KBr

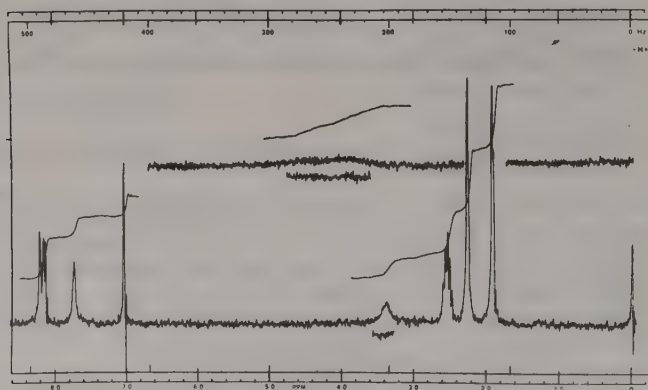


Abb.18: NMR-Spektrum von 32b in DMSO d_6

von je einem Proton des Pyrazol- und des Pyronringes stammen.

Eine Umsetzung zu Verbindungen des Types **33** gelang mir durch Behandeln von Benzo-bipyronen oder Chromon-pyrazol-Verbindungen mit 80%igem Hydrazinhydrat in der Hitze.

Bei Umsetzung des 2,3,7,8-Tetramethyl-benzo-bipyrons in dieser Weise erhielt ich ein Produkt, welches nach den Analysenergebnissen mit zwei Äquivalenten Hydrazin reagiert haben mußte.

Im IR-Spektrum treten hier sowohl NH-Schwingungsbanden bei 3400/cm als auch Banden bei 1620 und 1640/cm auf, die C-C- und α - β -ungesättigten C-N-Doppelbindungsschwingungen zuzuordnen sind.

Die vier Methylgruppen geben im Gegensatz zum Spektrum von **32a** im NMR-Spektrum (in Dimethylsulfoxid) erwartungsgemäß nur noch zwei Signale bei 2,16 und 2,23 ppm, außerdem treten noch zwei Singulets bei 6,53 und 7,78 ppm auf, sie stammen von den aromatischen Protonen. Die breite Bande bei 11,6 ppm verschwindet beim Zusatz von D₂O und stammt von den NH- und den OH-Protonen.

Wurde in gleicher Weise das 3,7-Dimethyl-benzo-bipyron mit Hydrazin umgesetzt, so entstand **33b**

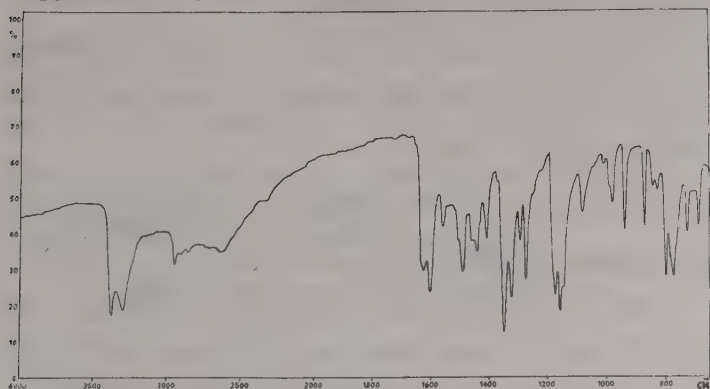


Abb.19: IR-Spektrum von **33b** in KBr

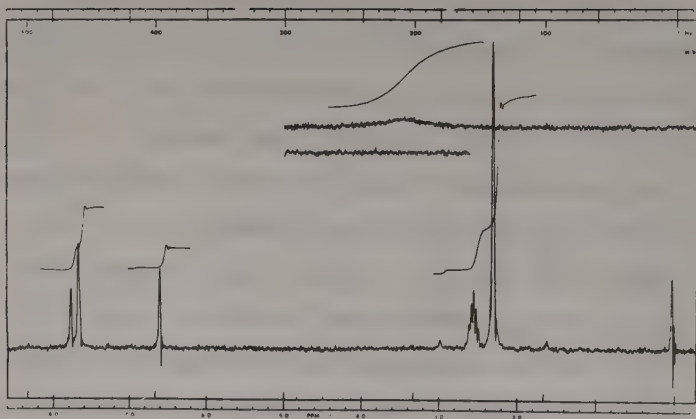


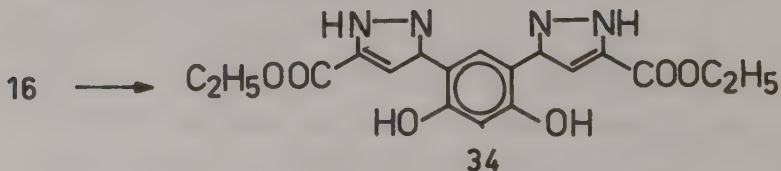
Abb.20: NMR-Spektrum von 33b in DMSO d_6

wie aus den abgebildeten Spektren ersichtlich ist.

Beide Methyl- und Methin-Gruppen des Pyrazolringses sind jeweils gleichwertig und erscheinen als Singuletts im NMR-Spektrum (in Dimethylsulfoxid).

Im IR-Spektrum sind die NH-Schwingung und die C-N- und C-C-Doppelbindungsschwingungen durch ihre Absorptionsbanden zu erkennen.

Schließlich wurde auch das Diketon **16** mit Hydrazin zu einem Pyrazolderivat umgesetzt, nach saurer Hydrolyse erhielt ich **34**.



Diese Verbindung hatte im IR-Spektrum sowohl

NH-Absorptionsbanden bei 3200 bis 3300/cm als auch eine Esterbande bei 1710/cm und eine Aromatenbande bei 1605/cm.

Das NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid zeigt die Triplet- und Quartett-Anordnung für zwei Äthyl-estergruppen, außerdem ein Singulett (von beiden Pyrazolprotonen) bei 7,33 ppm und die beiden aromatischen Protonen bei 6,66 und 8,10 ppm. Die breite Bande bei 10,5 ppm stammt von den NH- und OH-Protonen und verschwindet bei Zusatz von D₂O.

Beim Umsetzen des 2,8-Dicarbäthoxy-benzo-bipyrons **12** mit Hydrazin erhielt ich ebenfalls ein Bispyrazolobenzol, jedoch zeigten Elementaranalyse und NMR-Spektrum, daß zusätzlich eine der beiden Estergruppen zu einem Säurehydrazid reagiert hatte.

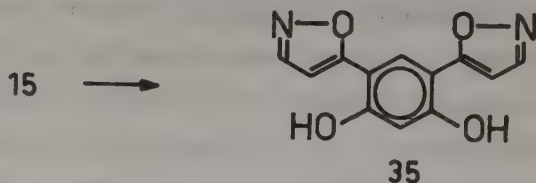
3.6 Reaktionen mit Hydroxylamin

Nach Wittig¹⁷⁾⁷⁹⁾ sollen bei der Reaktion von Chromonderivaten mit Hydroxylamin Oxime entstehen. Tatsächlich entstehen, wie später gefunden wurde, aus 3-Acetylchromonen die Acetyl-isoxazol-Derivate³⁴⁾. Auch bei der Reaktion von Khellin und Flavon mit Hydroxylamin wurden Isoxazole⁸⁰⁾⁸¹⁾ erhalten.

Ich fand, daß aus Benzo-bipyronen bei der Reaktion mit Hydroxylamin ebenfalls Isoxazole entstehen.

Zunächst wurde das unsubstituierte Bipyron **15** in Essigsäure mit Hydroxylaminhydrochlorid und Kalium-

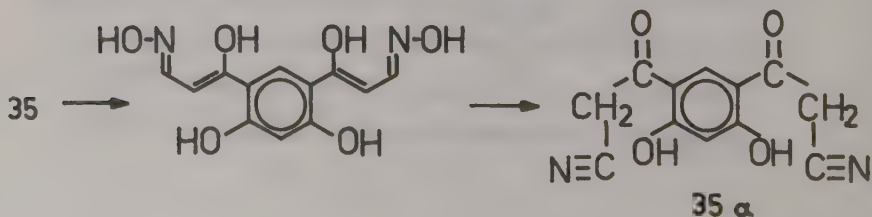
acetat behandelt. Nach dem Aufarbeiten wurden farblose Kristalle erhalten. Nach der Elementaranalyse mußte **15** mit zwei Äquivalenten Hydroxylamin reagiert haben.



Dieses wurde durch optische Analysen bestätigt, denn im IR-Spektrum tritt bei 1630/cm, also im Bereich der Doppelbindungsschwingungen, eine Bande auf; die Pyroncarbonylbande bei 1660/cm ist nicht mehr vorhanden.

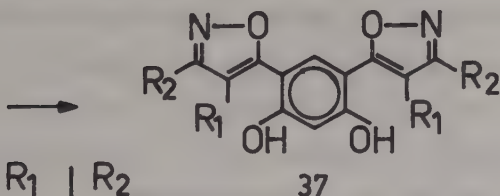
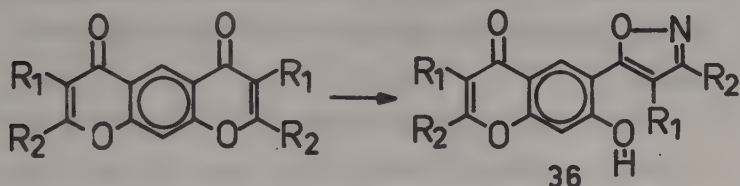
Im NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid treten zwei Dubletts (bei 6,83 und 8,49 ppm) auf, bei denen ähnlich wie bei dem entsprechenden Pyrazolderivat die kleine Kopplungskonstante von 2 Hz bemerkenswert ist⁸⁸⁾. Ein Singulett liegt bei 8,25 ppm und ein weiteres im Dublett bei 6,83 ppm. Das etwas breitere Signal der Hydroxylprotonen bei 10,9 ppm verschwindet beim Zusatz von D₂O.

Zum Strukturbeweis wurde der Isoxazolring mit Alkali in Äthanol gespalten, unter Wasserabspaltung entstand ein Nitril⁸²⁾, dessen Absorptionsbande im



IR-Spektrum bei 2200/cm zu erkennen war.

Bei Umsetzungen von Methyl-substituierten Benzo-bipyronen mit Hydroxylamin trat ein ähnlicher Effekt auf wie bei der Reaktion mit Hydrazin: die Umsetzung in Lösung (hier Essigsäure) führte zu einem Isoxazol-Chromon-Derivat des Typs **36**, in ca. 70%iger alkoholischer Hydroxylaminlösung entstand jedoch ein 4.6-Diisoxazol-resorcin **37**.



	R ₁	R ₂
a	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	H

Das 2,3,7,8-Tetramethyl-benzo-bipyron ergab daher in Essigsäure mit Hydroxylamin ein Produkt, welches im IR-Spektrum sowohl eine Chromoncarbonylbande bei 1660/cm als auch eine C-C- bzw. C-N-Doppelbindungsbande bei 1635/cm zeigt.

Im NMR-Spektrum (in Dimethylsulfoxid) liegen die Peaks der vier Methylgruppen bei 2,0, 2,05, 2,26 und 2,4 ppm, die der Aromatenprotonen als Singulets bei 7,0 und 7,96 ppm; das Hydroxylproton absorbiert bei 11,2 ppm und das Signal verschwindet bei D₂O-Zusatz.

Erwärmte man dagegen dasselbe Ausgangsprodukt kurze Zeit in 70%igem äthanolischem Hydroxylamin, so wurden beide Pyronringe in Isoxazolringe umgewandelt.

Dieses konnte sowohl mit dem IR-Spektrum bewiesen werden, in dem die Bande bei 1630/cm auftritt und die Carbonylbande verschwunden ist, als auch mit dem NMR-Spektrum, in dem die vier Methylgruppen jetzt, da das Molekül symmetrisch geworden war, nur noch zwei Signale bei 1,95 und 2,23 ppm geben. Außerdem werden die beiden Hydroxylprotonen durch ein Signal bei 10,4 ppm wiedergegeben.

Ähnlich reagiert das 3,7-Dimethyl-benzo-bipyron in Eisessig mit Hydroxylamin zum Isoxazolochromon **366**. Im IR-Spektrum treten wieder Carbonylbande und die C-C- bzw. C-N-Doppelbindungsbanden auf.

Im NMR-Spektrum (in Dimethylsulfoxid) geben beide Methylgruppen unterschiedliche Signale bei 1,83 und 2,0 ppm, wobei die Chromon-Methylgruppe allylisch mit 2 Hz koppelt. Der Hydroxylprotonenpeak bei 11,2 ppm stammte der Integration zufolge in diesem Fall nur

von einem Proton.

4.) Darstellungen von 3-Acyl-benzo-bipyronen

Schon im ersten Kapitel wurde beschrieben, daß bei der Darstellung von Benzo-bipyronen aus 4,6-Diacetylresorcin und Natriumbenzoat/Benzoesäureanhydrid nicht das erwartete 2,8-Diphenyl-benzo-bipyron entstand.

Es wurden bei dieser Reaktion farblose Kristalle erhalten, die bei 297° schmolzen.

Das IR-Spektrum dieser Verbindung zeigt zwei Signale bei 1660 und 1635/cm im Bereich der Carbonschwingungen, außerdem eine Aromatenbande bei 1600/cm.

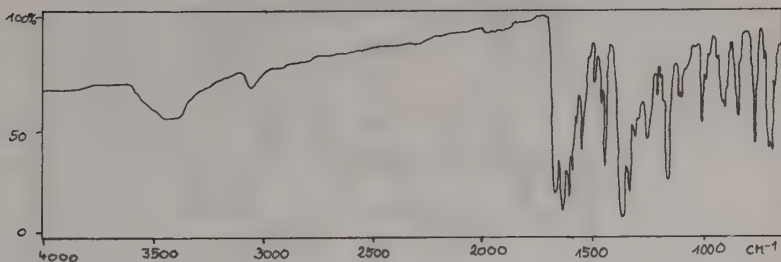
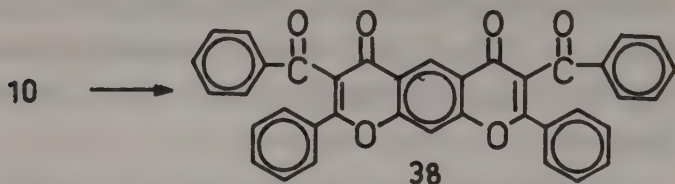


Abb.21: IR-Spektrum von 38 in KBr

Im NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure tritt neben einem Multiplett für 21 aromatische Protonen bei 5,8 bis 6,8 ppm noch das Signal eines einzelnen Protons (in 10-Stellung bei Verbindung **38**) bei

8,0 ppm auf.

Beide Spektren deuten darauf hin, daß bei der Reaktion ein in 3- und 7-Stellung acyliertes 2,8-Diphenyl-benzo-bipyron **38** entstanden war.



Den Beweis hierfür liefert das Massenspektrum mit einem Peak bei m/e 574 für das Molekülion. Durch Abspaltung von CO bzw. eines Phenylringes bzw. eines Vielfachen von beiden entstanden dann die Peaks bei m/e 545, 518, 497, 469, 441, 364, 339 und 310.

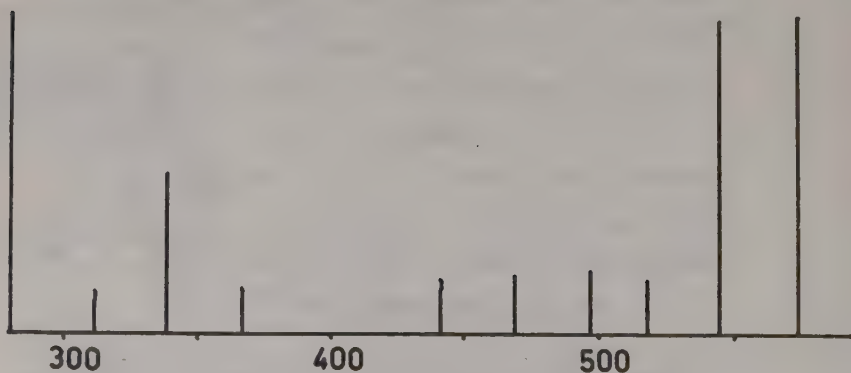
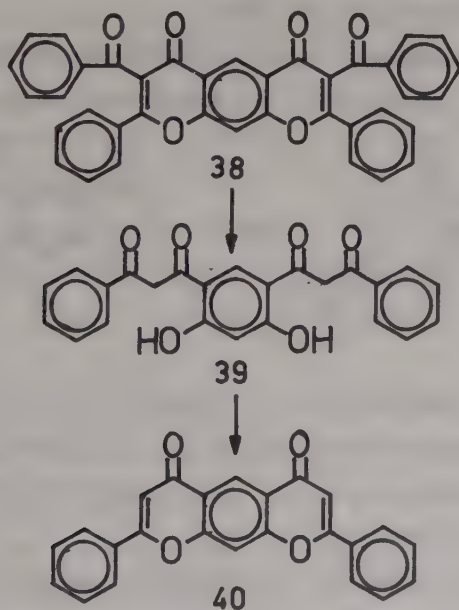


Abb.22: Massenspektrum von **38** (Ausschnitt)

Für Flavone oder Chromone charakteristische Bruchstücke⁸³⁾, z.B. der Benzolring mit beiden Sauerstofffunktionen, treten hier nicht auf.

Aus dem so dargestellten 2,8-Diphenyl-3,7-dibenzoyl-benzo-bipyron sollte es entsprechend den von Baker und Butt⁶⁸⁾ bei 2-Phenyl-3-benzoyl-chromonen durchgeführten Reaktionen gelingen, das bis jetzt noch nicht synthetisierte 2.8-Diphenyl-benzo-bipyron darzustellen.

Tatsächlich gelang es, die Pyronringe mit äthanolischer Kalilauge zu öffnen und nach saurer Hydrolyse der β -Dicarbonylverbindung unter Benzoessäureabspaltung das Diketon³⁹ herzustellen, das dann in Alkohol mit Schwefelsäure zum Pyronderivat⁴⁰ cyclisiert wurde.

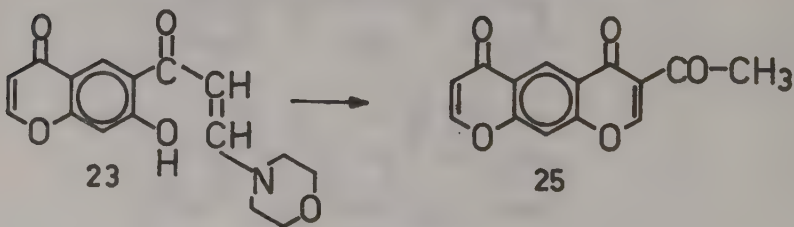


Das so erhaltene Produkt zeigt im IR-Spektrum nur noch eine Carbonylbande bei 1660/cm.

Im NMR-Spektrum (in Trifluoressigsäure) ist neben dem Aromatenmultiplett für 13 Protonen bei 7,5 bis 8,4 ppm noch ein Einprotonensingulett bei 9,36 ppm zu erkennen, welches dem Proton in 10-Stellung entspricht.

Den Strukturbeweis liefert auch hier das Massenspektrum mit einem Moleküllionen-Peak bei m/e 366. Durch CO-Abspaltung entsteht der Peak bei m/e 338, durch Abspaltung eines Styrylrestes der bei m/e 264, durch anschließendes doppeltes CO-Abspalten die Peaks bei m/e 236 und 208.

Beim Behandeln des Chromonderivates **23** mit Acetanhydrid entstand das 3-Acetyl-benzo-bipyrone **25**.



Im IR-Spektrum dieser Substanz fallen drei Banden bei 1680, 1650 und 1620/cm auf, die einer Keton-, einer Pyron- und einer Aromatenschwingung zugeordnet werden können.

Das NMR-Spektrum (in Trifluoressigsäure) zeigt das Singulett der Methylgruppe eines Methylketons

bei 2,33 ppm, zwei Dubletts bei 6,23 und 7,7 ppm mit der Kopplungskonstante 6 Hz, von je einem Proton stammend, und drei Einprotonensingulets bei 7,36, 8,45 und 8,78 ppm.

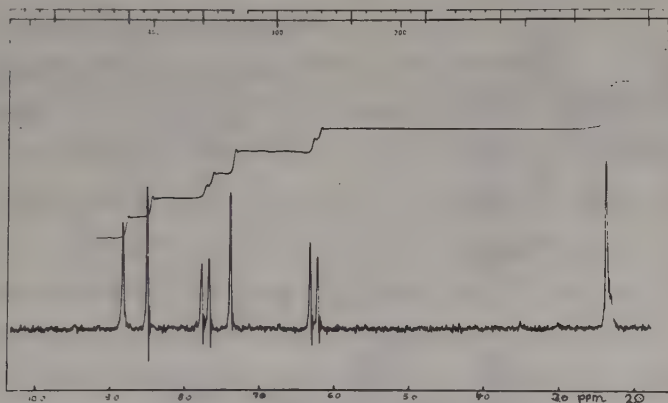


Abb.23: NMR-Spektrum von 25 in CF_3COOH

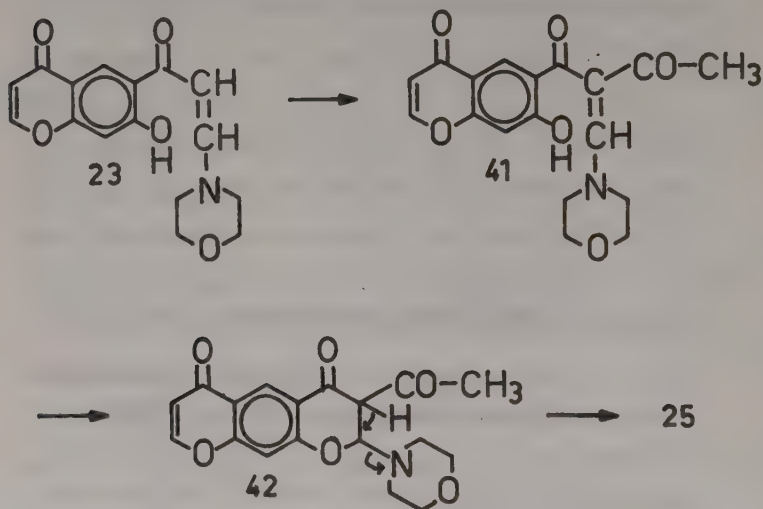
Der Elementaranalyse nach enthielt die Substanz keinen Stickstoff mehr.

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülionen-Peak bei m/e 256, weitere Peaks sind durch Abspaltung einer Methylgruppe und einer Acetylgruppe entstanden.

Die UV-Maxima (in Dioxan) liegen bei 320, 299 und 240 nm, der Kurvenverlauf ist also dem der Benzo-bipyronen sehr ähnlich. Dies entspricht dem Verhalten von Chromonen und 3-Acylchromonen, die ähnliche UV-Maxima haben⁸⁴⁾.

Der Reaktionsmechanismus zur Bildung von 25 ist

folgendermaßen denkbar: Zunächst wird -wie bei Enaminen bekannt- das β -Kohlenstoffatom unter Bildung von **41** acyliert. Anschließend addiert sich die phenolische Hydroxylgruppe an die Doppelbindung, wobei



42 entsteht, und schließlich wird Morpholin abgespalten und **25** wird gebildet.

Ich versuchte nun, die Enaminoketone des Types **17** in einer analogen Reaktion in die 3,7-Diacetyl-benzopyrone zu überführen. Bei diesen Umsetzungen entstand aber immer das Produkt **25**; die bei der Reaktion entstehende Essigsäure scheint demnach die Cyclisierung eines Molekülteils unter Aminabspaltung zu bewirken.

Ebenso führte die Reaktion von **17** mit Acetylchlorid und Triäthylamin nicht zum gewünschten Bisacyl-

bipyron; in diesem Fall reagierten die Enaminoketone nicht, die Ausgangssubstanzen wurden zurückgewonnen.

5.) Benzo-tri-4-pyrone

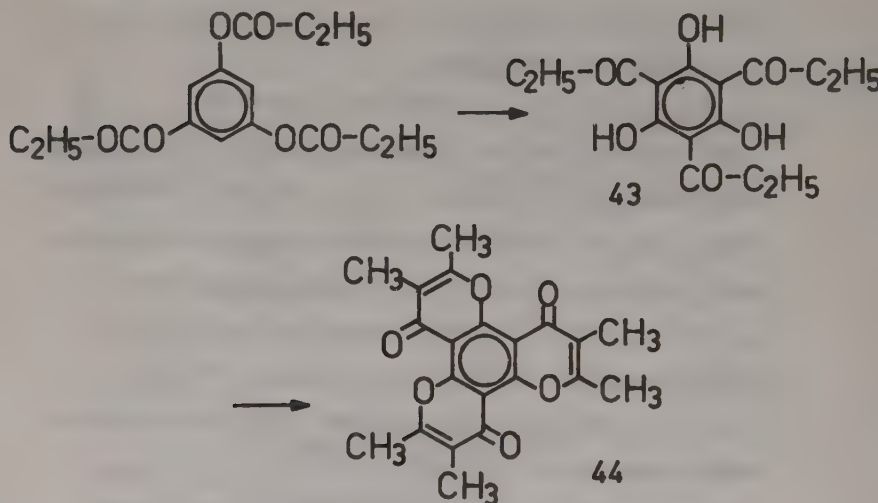
5.1 Darstellung von Benzo-tri-4-pyronen

Zur Darstellung von Chromonen geht man von Phenolen oder Phenolderivaten aus. In dieser Arbeit wurde gezeigt, daß man aus Resorcin Benzo-bipyron erhalten kann; mit Pyrogallol als Ausgangssubstanz konnte ein am Benzolring hydroxyliertes Benzo-bipyron dargestellt werden. Es lag deshalb nahe, von einem 1,3,5-Trihydroxybenzol ausgehend die Synthese eines Benzo-tripyrone zu versuchen.

Zunächst wurden die Hydroxylgruppen des Phloroglucins mit Propionsäure verestert und aus diesem Ester dann nach dem Fries'schen Verfahren das 2,4,6-Tripropionylphloroglucin dargestellt; anschließend wurde nach Kostanecki mit Natriumacetat und Acetanhydrid erhitzt und aufgearbeitet. Es wurden so farblose Kristalle erhalten, die sich aus Essigsäure umkristallisieren ließen.

Das IR-Spektrum dieser Substanz zeigt eine breite Carbonylbande bei 1620 bis 1660/cm und eine Aromatenbande bei 1600/cm. Ein NMR-Spektrum konnte nur in Trifluoressigsäure aufgenommen werden. Es sind nur zwei Singulets bei 2,28 und 2,76 ppm zu sehen, die

von der jeweils gleichen Anzahl Protonen stammen.
Dies spricht dafür, daß das synthetisierte Molekül symmetrisch ist.



Das Massenspektrum zeigt für die Verbindung einen Molekülionen-Peak bei m/e 366. Durch Abspaltung je einer Methylgruppe entstehen Peaks bei m/e 351, 336 und 321, durch Eliminierung von CO der Peak bei m/e 338. Wird aus einem Dimethylpyronring Dimethyläthen abgespalten, so entsteht eine Spitze bei 312, bei zwei- und dreimaliger Abspaltung die Peaks bei m/e 259 und 204 (diese Art der Fragmentierung ist für Chromone charakteristisch⁸³⁾). Durch Abspaltung von Dimethylpropenon kann man sich die Entstehung des Peaks bei m/e 284 vorstellen.

Alle Spektren sprechen demnach dafür, daß das

Reaktionsprodukt das Benzo-tripyrone⁴⁴ ist.

Nach demselben Verfahren wurde Tripropionyl-phloroglucin mit dem Natriumsalz und dem Anhydrid der Benzoesäure umgesetzt. Ich erhielt so ein Benzo-tripyrone, in welchem die Pyronringe in 2-Stellung mit Phenyl-, in 3-Stellung mit Methylresten substituiert waren.

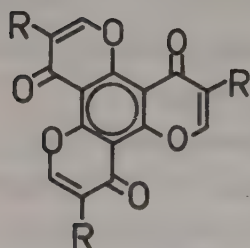
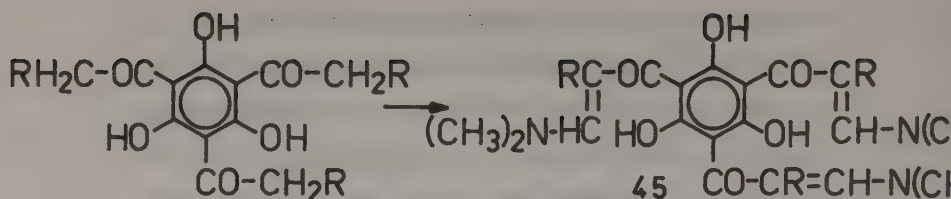
Das IR-Spektrum dieser Verbindung zeigt die Carbonylabsorptionen bei 1630 bis 1650/cm.

Im NMR-Spektrum (in Trifluoressigsäure) sind zwei Signale zu sehen: ein Singulett für die Methylprotonen bei 2,44 ppm und ein Multiplett für die Phenylprotonen bei 7,84 ppm; die Integrale beider Signale verhalten sich wie 3:5.

Ein Versuch, über das Triacetylphloroglucin nach der Kostanecki-Methode zu in 3-Stellung unsubstituierten Benzo-tripyrone zu kommen, gelang nicht. Daher wurde die Darstellung von unsubstituierten Verbindungen mit Hilfe von Amidacetalen versucht.

Das Tripropionyl-phloroglucin ergab mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal in Xylol ein gelbes Produkt, welches im IR-Spektrum die schon beschriebenen Signale eines chelatisierten Ketons bei 1640/cm und des vinylogen Säureamids bei 1540/cm zeigte. Nach der Hydrolyse dieser Verbindung erhielt ich ein farbloses, kristallines Produkt^{46a}.

Im IR-Spektrum deutet die Bande bei 1620 bis



46 a R=CH₃
b R=H

1660/cm auf Pyroncarbonylgruppen im Molekül.

Das NMR-Spektrum (in Trifluoressigsäure) zeigt erwartungsgemäß zwei Singulettts: das Signal der Methylgruppen bei 2,2 ppm und das der Protonen in 2-Stellung der Pyronringe bei 8,3 ppm. Beide Substituenten koppeln allylisch mit 2 Hz, die Integrale der Signale verhalten sich wie 3:1.

Die Darstellung des in 2- und 3-Stellung unsubstituierten Benzo-tripyrone gelang mir schließlich durch Umsetzen von Triacetyl-phloroglucin mit dem Amidacetal und anschließender saurer Hydrolyse.

Das IR-Spektrum dieses Produktes zeigt die Carbonylbande des Pyronringes bei 1630 bis 1670/cm.

Im NMR-Spektrum (Trifluoressigsäure) sind nur

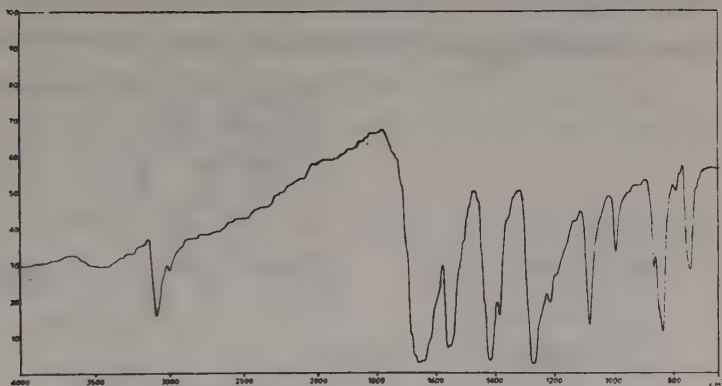


Abb.24: IR-Spektrum von 46b in KBr

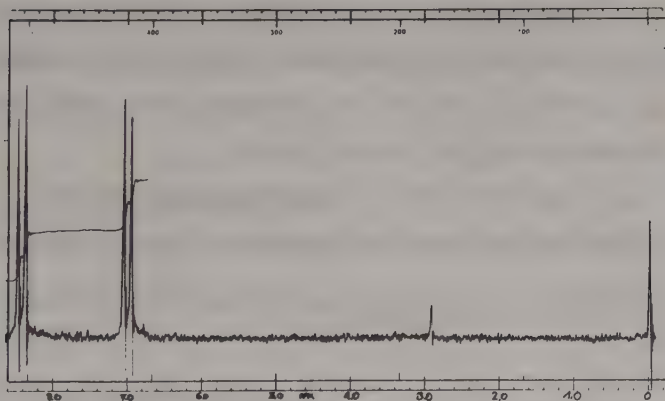
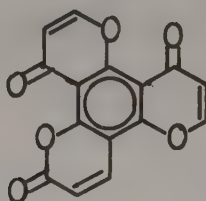


Abb.25: NMR-Spektrum von 46b in CF_3COOH

zwei Dubletts mit der Kopplungskonstante 6 Hz bei 6,93 und 8,3 ppm zu sehen, die durch die gleiche Protonenzahl verursacht werden.

Nach Abschluß dieser Untersuchungen wurde in einer Patentanmeldung⁸⁵⁾ die Darstellung eines

ähnlichen Benzo-tripyrone beschrieben, das neben zwei 4-Pyrone-Ringen einen 2-Pyrone-Ring besitzt.



5.2 Umsetzung mit Hydrazin

Das unsubstituierte Benzo-tripyrone wurde in 80%iger wässriger Hydrazinlösung gelöst und erwärmt. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich Kristalle, die in den meisten Lösungsmitteln unlöslich waren und nur durch Umfällen aus Eisessig oder alkalischen Lösungen gereinigt werden konnten.

Im IR-Spektrum sind NH-Schwingungsbanden bei 3300/cm sowie Doppelbindungsbanden bei 1620/cm zu erkennen.

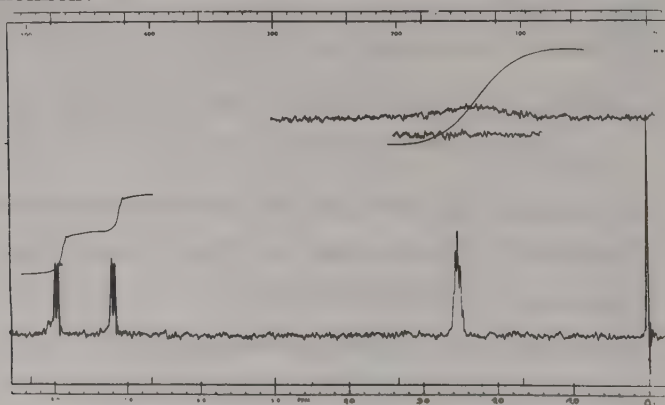
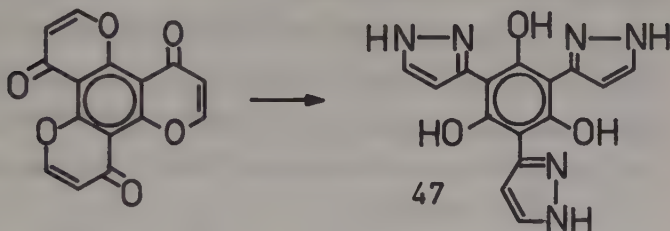


Abb.26: NMR-Spektrum von 47 in DMSO d_6

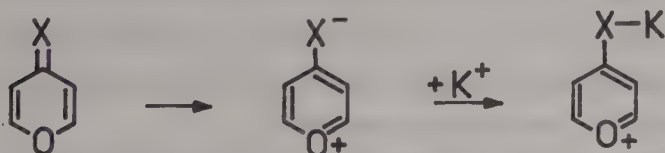
Das NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid zeigt zwei Dubletts mit der für Pyrazolderivate bekannten kleinen Kopplungskonstante von 2 Hz⁸⁹⁾ bei 7,19 und 7,98 ppm. Die breite Bande bei 10,8 ppm tauschte gegen D₂O.



Die Spektren der entstandenen Verbindung⁴⁷ stimmen gut mit einer Formulierung als Tri(Pyrazolo-3)-phloroglucin überein.

6.) Pyryliumsalzbildung

4-Pyrone und 4-Methylenpyrane können durch Addition von Kationen an die exocyclische Doppelbindung Pyryliumsalze bilden³⁵⁾⁶⁴⁾⁸⁶⁾⁸⁷⁾.



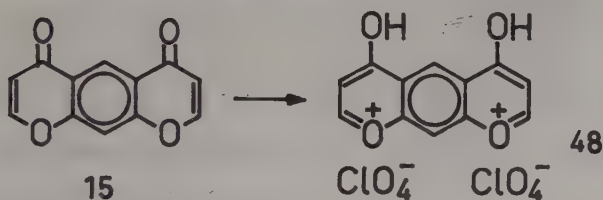
Auch bei Chromonen²⁰⁾³¹⁾ und 4-Chromenyliden-Derivaten⁶⁴⁾ ist die Bildung von Chromylium-Salzen beschrieben worden. Die Salze unterscheiden sich von den entsprechenden Pyronderivaten durch:

UV-Spektren: bei Pyryliumsalzbildung aus Pyronen⁸⁷⁾ oder 4-Methylenpyranen⁶⁴⁾ verschieben sich im allgemeinen die Hauptmaxima um 30 bis 60 nm zum Kurzwelligen hin. Bei entsprechender Salzbildung aus Chromonen tritt keine Verschiebung des langwelligsten Maximums auf, Salzbildung aus Chromenyliden-Derivaten führt zu UV-Spektren mit um ca. 20 bis 30 nm hypsochrom verschobenen Maxima - die Verschiebung ist abhängig von den Substituenten der Methylengruppe in 4-Stellung des Chromenringes.

NMR-Spektren: durch den aromatischen Charakter der Pyryliumsalze verschieben sich die Signale der Protonen und Alkylgruppen am Pyronring zu tieferem Feld. Ein Spektrum in Säure zeigt Signale, die um ca. 1,0 ppm gegenüber denen eines in einem neutralen Lösungsmittel gemessenen Spektrums verschoben sind. Mißt man ein Spektrum eines Chromyliumsalzes in Trifluoressigsäure, so werden die Signale nochmals um ca. 0,3 ppm zu tieferem Feld verschoben. Bei Bildung der Salze aus Chromenyliden-Derivaten und Säuren tritt zusätzlich noch das Signal eines Methinprotons bei etwa 6,0 ppm auf.

Ich habe nun untersucht, ob sich auch Benzo-bi-pyrone bzw. die entsprechenden Bis-methylenbipyrene durch Einwirkung von Säuren in die 4-Hydroxy- bzw. 4-Methyl-Pyryliumsalze umwandeln lassen und ob dieses bei beiden Pyronringen möglich ist.

Keinen deutlichen Hinweis gibt der Vergleich der NMR-Spektren vom Bipyron **15** in neutraler sowie saurer Lösung. Während in Dimethylsulfoxid die Protonen in 2- und 8- sowie 3- und 7-Stellung Dubletts bei 8,4 und 6,46 ppm ergeben, liegen die entsprechenden Signale in einem Trifluoressigsäurespektrum bei 8,2 und 6,85 ppm. Mißt man ein Trifluoressigsäurespektrum eines durch Säureeinwirkung hergestellten Perchlorats von **15**, so treten die beiden Dubletts



bei 9,22 und 7,46 ppm auf, zeigen also eine Verschiebung von 1,02 bzw. 0,61 ppm gegenüber den Signalen von **15** im gleichen Lösungsmittel. Da nur zwei Dubletts auftreten, muß man annehmen, daß beide heterocyclischen Ringe an der Salzbildung beteiligt sind.

Einen ähnlichen Hinweis auf zweifache Salzbildung liefern auch NMR-Spektren des Methyl-substituierten Bipyrons **4** in verschiedenen Lösungsmitteln. In Chloroform geben die Methylgruppen Signale bei 2,06 und 2,44 ppm, in Trifluoressigsäure Singulets bei 2,34 und 2,76 ppm; ein Spektrum des Perchlorats in dem gleichen Lösungsmittel zeigt Signale bei 2,46 und

2,80 ppm.

Die UV-Spektren von **4** und **15** in konzentrierter Schwefelsäure zeigen nicht den erwarteten Effekt der hypsochromen Maximaverschiebung. Im Gegenteil:

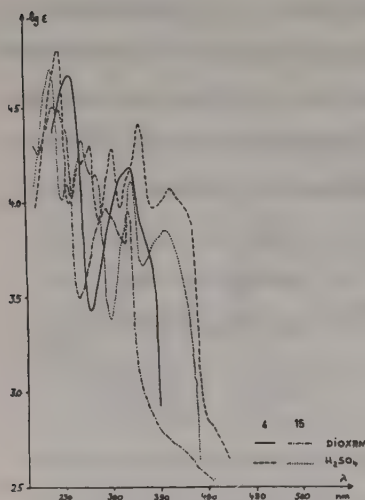


Abb.27: UV-Spektren von
4 und **15** in Dioxan und
konz. Schwefelsäure

die Hauptmaxima sind um ca. 40 nm bathochrom verschoben, die Kurvenbilder erscheinen aufgespaltener. Mißt man ein Spektrum der Benzo-bipyrylium-Perchlorate in Essigsäure, so zeigt es den gleichen Verlauf wie das der Bipyrone und die Maxima sind nicht verschoben. In konzentrierter Schwefelsäure scheint neben der Pyryliumsalz-Bildung eine weitere Reaktion den Kurvenverlauf der UV-Spektren zu beeinflussen.

Ebenfalls eine Verschiebung der UV-Maxima ins Langwellige erhält man, wenn man die Spektren des

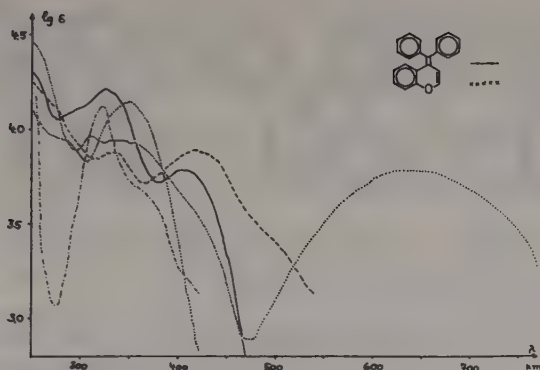
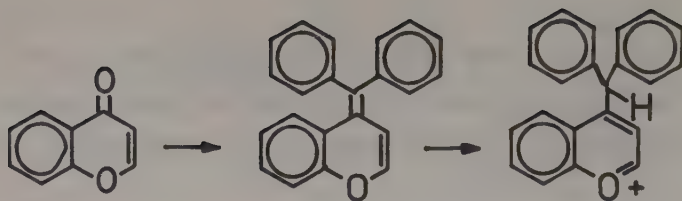


Abb.28: UV-Spektren von 22 in Dioxan (—), Trifluoressigsäure (····) und konzentrierter Schwefelsäure (----) sowie eines Chromenyliden-Derivates in Dioxan (++++) und konzentrierter Schwefelsäure (·-·-)

Benzo-bi-diphenylmethyl-bipyrans **22** in Säuren mißt. Während das UV-Spektrum von **22** in Dioxan maximale Absorptionen bei 400 bis 412, 326 und 248 nm zeigt, ist eine Lösung der Substanz in Schwefelsäure rot gefärbt und hat Maxima bei 418 und 340 bis 328 nm. In Trifluoressigsäure löst sich die Substanz mit blauer Farbe, ein Spektrum zeigt sehr breite Maxima bei 655 bis 625, 358 bis 328 und 311 nm. Die farbigen Lösungen wurden beim Verdünnen mit Wasser farblos. Die entsprechenden Chromenyliden-Verbindungen verhalten sich anders, die Lösungen in konzentrierter Schwefelsäure zeigen gegenüber den Lösungen in



Dioxan infolge Pyryliumsalz-Bildung eine hypsochrome Verschiebung der Maxima.

Mißt man ein Kernresonanzspektrum der Substanz **22** in Trifluoressigsäure (ein Spektrum in Chloroform ist auf S. 31 abgebildet), so sind zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstante von 6 Hz bei 6,33 und 6,65 ppm zu sehen. Ein weiteres Dublett mit einer Kopplungskonstante von 5 Hz tritt bei 8,9 ppm auf, das hierzu gehörende zweite Signal liegt unter dem Aromatenmultiplett zwischen 6,9 und 7,8 ppm.

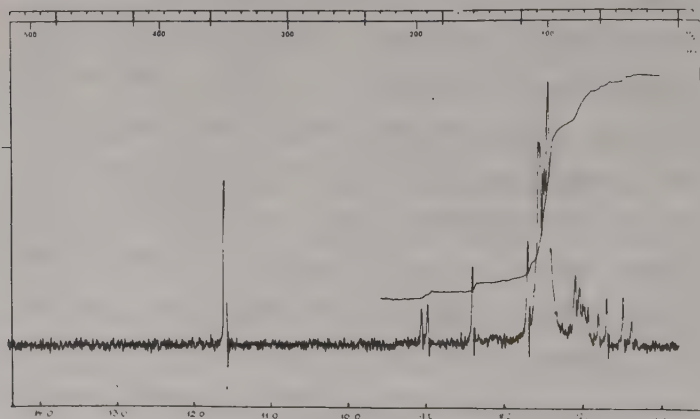
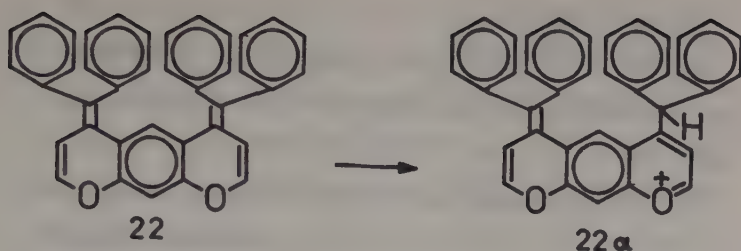


Abb.29: NMR-Spektrum von 22 in CF_3COOH



Zwei weitere aromatische Protonen geben Singulettts bei 7,56 und 8,30 ppm. Auf Grund dieses Spektrums kann man annehmen, daß sich nur einer der beiden Pyronringe des Moleküls **22** durch Einwirkung der Säure in ein Pyrylium-Ion **22a** umgewandelt hat. Die Verschiebung des Dubletts und die Verkleinerung der Kopplungskonstante stimmen mit den Veränderungen überein, die bei NMR-Spektren von Diphenylmethylenbenzo-4H-pyranen in neutralen und sauren Lösungsmitteln beobachtet wurden⁶⁴). Hier geben die beiden Protonen des heterocyclischen Ringes in Chloroform ein AB-Spektrum mit Signalen bei 4,3 und 4,8 ppm, die Kopplungskonstante beträgt 6 Hz. Dieselbe Verbindung ergibt ein NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure mit zwei Dubletts bei 6,3 und 7,9 ppm mit der Kopplungskonstante von nur noch 5 Hz. Zusätzlich tritt das Signal des Methinprotons bei 5,1 ppm auf.

7.) Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Synthesen und Eigenschaften von Benzo-bi- und -tri-pyronen berichtet.

Beide Verbindungsklassen liessen sich sowohl nach Kostanecki als auch mit Hilfe von Formamidacetalen aus 4,6-Diacylresorcinen bzw. 2,4,6-Triacylphloroglucinen darstellen, bei den Benzo-bipyronen gelang auch die Darstellung durch Esterkondensation der Diacylresorcine.

Es wurde gezeigt, daß die Carbonylgruppen der Benzo-bipyronen in Thiocarbonylgruppen umgewandelt werden können und daß sich mit Diphenylketen Bisphenylmethylenverbindungen darstellen lassen.

Aus den Dipyronen konnten durch Einwirkung starker Säuren die Dipyrylium-Salze erhalten werden.

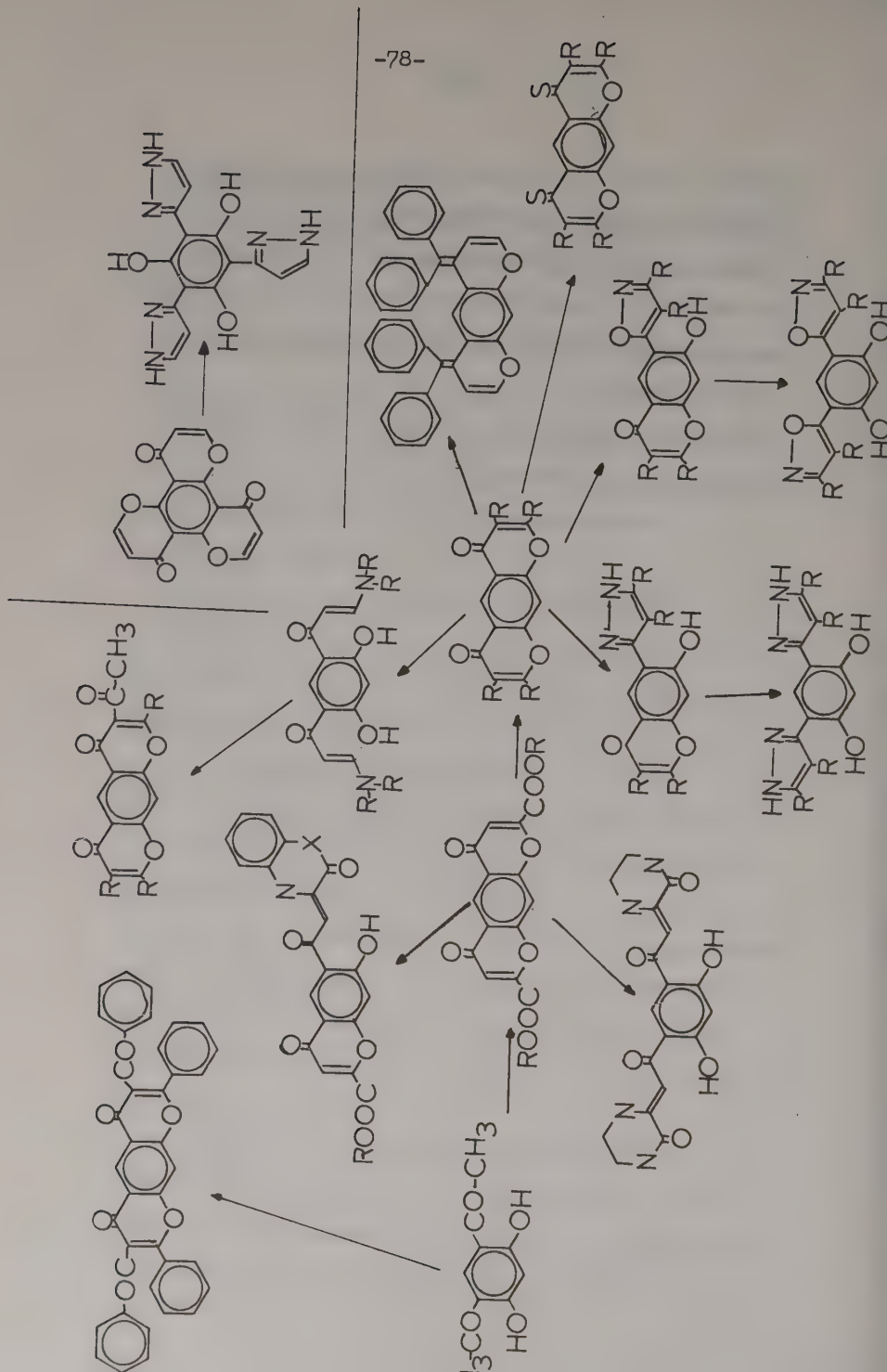
Gegenüber nucleophilen Reaktionspartnern erwiesen sich die C₂-Atome der 4-Pyronringe als besonders reaktiv, bei Reaktionen mit Aminen trat Ringöffnung ein. Bei Umsetzungen mit aliphatischen oder aromatischen 1,2-Aminoalkoholen oder 1,2-Diaminen entstanden unter erneuter Ringbildung Oxazinone oder Piperazinone.

Mit Hydrazin reagieren die Benzo-bipyronen je nach Reaktionsbedingungen zu Pyrazolo-chromonen oder Dipyrazolo-resorcinen. Entsprechende Isoxazol-Derivate konnten aus den Bipyronen und Hydroxylamin

gewonnen werden. Das Benzo-tripyron reagierte mit Hydrazin zu einem Tripyrazolo-phloroglucin.

Benzo-bipyrone mit Acylgruppen in 3-Stellung konnten bei der Kostanecki-Synthese und durch Reaktion von Acetanhydrid mit entsprechenden Enaminen erhalten werden.

IR-, NMR- und UV-Spektren der dargestellten Verbindungen wurden diskutiert.



Literaturverzeichnis

- 1) J. Probst, Liebigs Ann. Chem. 29, 113 (1839)
- 2) H. Weppen, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 152-153, 112 (1973)
- 3) C. Schall u. G. Dralle, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 3009 (1888); 25, 18 (1892); 27, 528 (1894)
- 4) W. Feuerstein u. St.v.Kostanecki, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1025 (1899)
- 5) M. Bloch u. St.v.Kostanecki, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 471 (1900)
- 6) G. Wittig, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 88 (1924)
- 7) R. Mozingo, Organic Syntheses, Verlag J. Wiley & Sons, London 1941, Bd. 21, S. 42
- 8) R. Heywang u. St.v.Kostanecki, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 2887 (1902)
- 9) St.v.Kostanecki u. L. Lloyd, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 2942 (1901)
- 10) St.v.Kostanecki u. A. Rozycki, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3719 (1901)
- 11) C. Mentzer u. A. Meunier, Bull. Soc. chim. France 11, 302 (1944)
- 12) W. Baker, J. chem. Soc.(London) 1933, 1381
- 13) H.S. Mahal u. K. Venkataraman, J. chem. Soc. (London) 1934, 1767 und 1935, 868
- 14) Krauch-Kunz, Namensreaktionen der organischen Chemie, Verlag A. Hüthig, Heidelberg 1961, S. 31
- 15) St.v.Kostanecki u. A. Rozycki, Ber. dtsh. chem.

Ges. 34, 102 (1901)

- 16) J. Allan u. R. Robinson, J. chem. Soc. (London)
125, 2191 (1924); 2334 (1926)
- 17) G. Wittig, F. Bangert u. H. Richter, Liebigs
Ann. Chem. 446, 155 (1926)
- 18) T. Széll et al. Tetrahedron (London) 25, 707 u.
715 (1969)
- 19) T. Széll u. F. Eiden, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh.
pharmaz. Ges., Mitt. 1971
- 20) B. Fölisch, Chem. Ber. 104, 348 (1971)
- 21) S. Ruhemann, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 2188 (1913)
- 22) S. Ruhemann u. R. Stapleton, J. chem. Soc. (London)
77, 1185 (1900)
- 23) E. Petschek u. H. Simonis, Ber. dtsh. chem.
Ges. 46, 2014 (1913)
- 24) H. Pechmann u. C. Duisberg, Ber. dtsh. chem.
Ges. 16, 2119 (1883)
- 25) R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Verlag
John Wiley & Sons, New York u. London 1951,
Bd. 2, S. 251
- 26) O. Dann u. C. Illing, Liebigs Ann. Chem. 605,
158 (1957)
- 27) F. Arndt, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1612 (1925)
- 28) F. Krollpfeiffer et al. Ber. dtsh. chem. Ges.
58, 2698 (1925)
- 29) F. Arndt, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 2702 (1925)
- 30) J. Colonge u. A. Guyot, Bull. Soc. chim. France

- 1958, 329; ref. CA 53, 21901 (1959)
- 31) A. Schönberg u. G. Schütz, Chem. Ber. 93, 1466 (1960)
- 32) G. Wittig, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 2027 (1925)
- 33) G. Wittig u. F. Bangert, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 2636 (1925)
- 34) F. Eiden u. W. Löwe, Tetrahedron Letters 17, 1439 (1970)
- 35) J.N.Collie u. T. Tickle, J. chem. Soc. (London) 75, 715 (1899)
- 36) K. Dimroth u. K.H.Wolf, Angew. Chem. 72, 331 (1960)
- 37) L. Claisen, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 144 (1926)
- 38) Zusammenfassung bei: R. Fuson, Chem. Reviews 16, 1, (1935)
- 39) D. Woods, J. Amer. chem. Soc. 80, 1440 (1958)
- 40) F. Eiden, Angew. Chem. 71, 747 (1959)
- 41) H. Simonis u. L. Herovici, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 787 (1917)
- 42) F.M.Dean, Naturally occurring Oxygen Ring-Compounds, Butterworths London u. New York 1963, S. 82 u. 252
- 43) H. Simonis, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 779 (1917)
- 44) K. Kostka, Roczniki Chem. 40, 1683 (1966)
- 45) E. Späth u. W. Gruber, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 106 (1938)
- 46) O. Dann u. H.G.Zeller, Chem. Ber. 93, 2829 (1960)
- 47) H. Schmid in L. Zechmeister, Fortschritte der

- Chemie organischer Naturstoffe, Wien, Springer-Verlag 1954, Bd. 11, S. 156
- 48) G. Jongebreur, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 90, 384 (1952)
- 49) J. Schmitz et al. Helv. chim. Acta 34, 767 (1951)
- 50) A. Schönberg u. A. Sina, J. Amer. chem. Soc. 72, 1611 (1950)
- 51) J. Hill u. G.R.Ramage, J. chem. Soc.(London) 1965, Bd. 9, S. 7348
- 52) W. Sarenko et al. Pharm. Chem. J. 9, 488 (1970)
- 53) C. Ellis et al. J. chem. Soc. (London) 1971, 8, 892
- 54) M. Thakar u. R. Manjaramkar, Ind. J. appl. Chem. 9, 8, (1971)
- 55) G. Wittig, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 116 (1926)
- 56) G. Wittig, Liebigs Ann. Chem. 446, 184 (1926)
- 57) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Verlag G. Thieme, Stuttgart 1965, Bd VI/3, S. 238
- 58) H. Suhr, Anwendung der Kernresonanzspektroskopie in der organischen Chemie, Springer Verlag Berlin 1965, S. 301
- 59) H. Meerwein et al. Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961)
- 60) H. Bredereck et al. Chem. Ber. 97, 3397 (1964)
- 61) C.N.R. Rao, UV an Visible Spectroskopie, Butterworths London u. New York 1967, S. 28
- 62) A.R. Katritzky, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press New York u. London 1967, Bd. 8, S. 238

- 63) H. Staudinger u. N. Kon, Liebigs Ann. Chem. 384
38 (1911)
- 64) F. Eiden u. M. Peglow, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh.
pharmaz. Ges. 303, S. 61 und 825
- 65) R.T.Conley et. al. Chem. and Ind. 1959, 1157
- 66) S. Garret, J. org. Chemistry 28, 1886 (1963)
- 67) G. Wittig u. H. Blumenthal, Ber. dtsh. chem.
Ges. 60, 1085 (1927)
- 68) W. Baker u. V. Butt, J. chem. Soc.(London) 1949,
2142
- 69) J.M.Lockhart u. E.M.Tanner, J. chem. Soc.
(London) 1965, 3610
- 70) C.W.Winter u. C.S.Hamilton, J. Amer. chem. Soc.
74, 3999 (1952)
- 71) K. Kostka, Roczniki Chem. 40, 1683 (1966)
ref. CA 66, 94776 v
- 72) Z. Jerzmanowska u. K. Kostka, Roczniki Chem.
31, 1071 (1957), ref. CA 55, 27287 (1961)
- 73) V.A. Zagorevskii u. D.A. Zykow, Z. obsc. Chim.
30, 3579 (1960), ref. CA 55, 18751 (1961)
- 74) S.S.Deshapanda et al. J. Indian. chem. Soc.
11, 595 (1934), ref. CA 29, 736 (1935)
- 75) R.G.Jones u. M.J.Mann, J. Amer. chem. Soc. 75,
4048 (1953)
- 76) A.T.Thomas u. A. Marxer, Helv.chim.Acta 43,
469 (1960)

- 77) C. Ainsworth u. R.G.Jones, J. Amer. chem. Soc.
76, 3172 (1954)
- 78) C. Alberti, Gazz. chim. Ital. 87, 720 (1957)
- 79) G. Wittig u. F. Bangert, Ber. dtsh. chem. Ges.
58, 2627 (1925)
- 80) A. Schönberg u. M.M.Sidky, J. Amer. chem. Soc.
75, 5128 (1953)
- 81) R.B.Shenoi u. R.G.Shah u. T.S.Wheeler, J. chem.
Soc. (London) 1940, 247
- 82) R.C.Elderfield, Heterocyclic Compounds, Verlag
J. Wiley & Sons, London 1957, Bd. 5, S. 465
- 83) G. Spiteller in A. Katritzky, Physical Methods
in Heterocyclic Chemistry, Academic Press Lon-
don 1971, S. 266
- 84) F. Eiden u. H. Haverland, Arch.Pharmaz.Ber.
dtsh. pharmaz. Ges. 300, 806 (1967)
- 85) H. Cairns u. R. Minshull, S.African 68, 04.981,
24, 3. 1969, ref. CA 72, 43635q (1970)
- 86) A. Baejer, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 2337 (1910)
- 87) A. Hantzsch, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1535 (1919)
- 88) L.G.Tensmeyer u. C. Ainsworth, J. Org. Chemistry
31, 1878 (1966)
- 89) C.N.R.Rao, Chemical Applications of IR-Spektro-
skopie, Academic Press New York 1963, S. 262

P R A K T I S C H E R T E I L

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils

Allgemeine Angaben	88
Allgemeine Verfahren	89
2-Carbäthoxy-6-acetyl-7-oxy-chromon	92
2,8-Dicarbäthoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	92
2,8-Dicarboxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	92
4,6-Diacetyl-resorcyyl-di(methoxymethyläther)	93
4,6-Di(ω-formylacetyl)-resorcyyl-di(methoxymethyl-äther)	94
4,6-Di(1,3-propandion-3-carbonsäureäthylester)-resorcyyl-di(methoxymethyläther)	94
Benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	95
3,7-Dimethyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	95
4,6-Di(ω-dimethylaminomethylen)-acetyl-resorcin	96
8-Carbäthoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	96
4,6-Dipropionyl-pyrogallol-propionylester-2	97
2,3,7,8-Tetramethyl-10-acetoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	97
2,3,7,8-Tetramethyl-10-oxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	98
2,8-Diphenyl-3,7-dimethyl-10-benzoyloxy-benzo-(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	99
2,8-Diphenyl-3,7-dimethyl-10-oxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	99
3,7-Dimethyl-10-methoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	100
Benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-thiopyron	100

3,7-Dimethyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-thiopyron	101
2,3,7,8-Tetramethyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-thiopyron	101
4,6-Di(diphenylmethylen)-4H,6H-benzo-bipyran	102
4,6-Di(ω -piperidinomethylen)-acetyl-resorcin	103
4,6-Di(ω -morpholinomethylen)-acetyl-resorcin	103
6-(ω -Morpholinomethylen)-acetyl-7-hydroxy-chromon	104
3-Acetyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	104
4,6-Di(ω -hydroxyäthylaminomethylen)-acetyl-resorcin	105
4,6-Di(ω -aminoäthylaminomethylen)-acetyl-resorcin	105
4,6-Di(ω -dimethylaminoäthylaminomethylen)-acetyl-resorcin	106
4,6-Dihydroxy-isophthaloyldimethylen-di(3-piperazin-2-on)	106
2,8-Di(N-hydroxyäthylcarbonsäureamid)-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	107
3-[6(2-Carbonsäureäthylester-7-hydroxy-chromonyl)-acetyliden]-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalon	107
3-[6(2-Carbonsäureäthylester-7-hydroxy-chromonyl)-acetyliden]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-on	108
4,6-Di(Pyrazolo-3)-resorcin	108
2,3-Dimethyl-6(4,5-dimethylpyrazol-3)-7-hydroxy-chromon	109
3-Methyl-6(4-methylpyrazol-3)-7-hydroxy-chromon	109
4,6-Di(4,5-dimethylpyrazol-3)-resorcin	110

4,6-Di(4-methylpyrazol-3)-resorcin	111
4,6-Di(5-carbonsäureäthylester-pyrazol-3)-resorcin	111
4-(5-Carbonsäureäthylester-pyrazol-3)-6-(5-carbon- säurehydrazid-pyrazol-3)-resorcin	112
4,6-Di(5-isoxazolo)-resorcin	112
4,6-Di(ω -nitrilo-acetyl)-resorcin	113
2,3-Dimethyl-6(3,4-dimethyl-isoxazol-5)-7-hydroxy- chromon	114
3-Methyl-6(4-methylisoxazol-5)-7-hydroxy-chromon	114
4,6-Di(3,4-dimethyl-isoxazol-5)-resorcin	115
2,8-Diphenyl-3,7-dibenzoyl-benzo(1,2-b:5,4-b')- bi-4-pyron	115
4,6-Di(ω -benzoyl-acetyl)-resorcin	116
2,8-Diphenyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron	116
2,4,6-Tripropionyl-phloroglucin	117
2,3,6,7,10,11-Hexamethyl-benzo(1,2-b:3,4-b': 5,6-b'')-tri-4-pyron	117
2,6,10-Triphenyl-3,7,11-trimethyl-benzo(1,2-b: 3,4-b':5,6-b'')-tri-4-pyron	118
3,7,11-Trimethyl-benzo(1,2-b:3,4-b':5,6-b'')-tri- 4-pyron	118
Benzo(1,2-b:3,4-b':5,6-b'')-tri-4-pyron	119
1,3,5-Tri(pyrazol-3)-2,4,6-trihydroxy-benzol	119
4,6-Dihydroxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bipyrylium- perchlorat	120
2,3,7,8-Tetramethyl-4,6-dihydroxy-benzo(1,2-b: 5,4-b')-bipyrylium-perchlorat	121

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Opfer-Schaum-Gerät (nicht korrigiert)
in °C

UV-Spektren: Zeiss-Photometer PM Q II in den angegebenen Lösungsmitteln

IR-Spektren: Perkin-Elmer Spektralphotometer 237
und 257 in KBr

NMR-Spektren: Varian-Geräte A 60 und T 60 in den angegebenen Lösungsmitteln, Tetramethylsilan als innerer Standard.
Angabe der chemischen Verschiebung in ppm nach der δ -Skala

MS-Spektren: Varian-Geräte M 66 und CH 7, TO4-Ionenquelle, Ionisationsspannung
70 eV

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die einmal umkristallisierte und getrocknete Substanz.

Die Elementaranalysen wurden von der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München sowie von der Firma I. Beetz, Kronach, angefertigt.

Frl. H. Melzer danke ich für die Aufnahme der UV-Spektren, Fr. I. Stekker für die Aufnahme der NMR-Spektren.

I. Verfahren zur Veresterung von phenolischen Hydroxylgruppen.

s. Houben-Weyl , Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Sauerstoff-Verbindungen Bd. III, s. 237 (1965)

II. Verfahren zur Darstellung der Acylphenole

3 Teile des Phenolesters werden im Ölbad auf 130° erhitzt, dann wird 1 Teil wasserfreies Zinkchlorid zugesetzt. Unter Rühren wird weiter erwärmt, bis schnelles Ansteigen der Temperatur den Reaktionsbeginn anzeigt. Unter Rühren kühlt man auf 90° ab, setzt dann wenig Methanol zu und saugt ab. Mit eiskaltem Methanol wird gewaschen und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

III. Verfahren zur Darstellung der 4-Pyrone nach Kostanecki

1 Teil des o-Hydroxyketons wird mit 3-5 Teilen Säureanhydrid und 1 Teil wasserfreiem Natriumsalz der Säure 3 Stunden unter Rühren rückfließend erhitzt. Nach Zersetzen der noch heißen Lösung mit Wasser saugt man ab und kristallisiert um.

IV. Verfahren zur Darstellung von β -Dicarbonylverbindungen bzw. 4-Pyronen nach Claisen

In einem 3-Halskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden 6 Mol Natrium in absolutem Alkohol gelöst. Dazu gibt man eine Lösung von 1 Mol o-Hydroxyketon und 1,1 Mol Oxalsäurediäthylester pro CH-acider Gruppe in siedendem Alkohol. Nach einstündigem Rühren in der Siedehitze saugt man ab, hydrolysiert mit 3n Schwefelsäure und cyclisiert dann in Alkohol mit Schwefelsäure durch 2stündiges Sieden.

V. Verfahren zur Darstellung von Acyl-enaminen bzw. 4-Pyronen mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal.

1 Mol der CH-aciden Verbindung wird mit 1,1 Mol des Acetals pro CH-acider Gruppe in siedendem absoluten Xylol 2h rückfließend erhitzt, das entstehende Methanol wird dabei abdestilliert. Nach Erkalten saugt man den Niederschlag ab und kristallisiert um.

Die Cyclisierung zum 4-Pyron erfolgt durch einstündiges Rühren in 3n Schwefelsäure bei 100°.

VI. Verfahren zur Herstellung von Thiopyronen

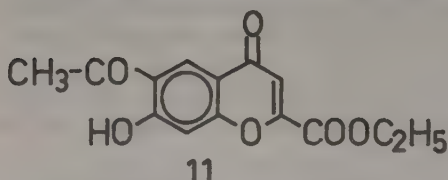
1 Teil des Dipyrone wird in siedendem Xylol gelöst und 1h mit 4 Teilen P_4S_{10} rückfließend erhitzt.

Dann filtriert man ab und extrahiert den Rückstand zweimal mit heißem Xylol. Nach Einengen der Lösungen erhält man braune Kristalle.

VII. Verfahren zur Umsetzung der Bipyronen mit Aminen.

1 Mol des Benzo-bipyrons wird in siedendem Äthanol gelöst und mit 2,2 Mol des Amins 2h rückfließend erhitzt. Die Lösung läßt man erkalten und saugt, wenn nötig nach Einengen, die ausgefallenen Kristalle ab.

2-Carbäthoxy-6-acetyl-7-oxy-chromon



Aus Diacetylresorcin und Oxalsäurediäthylester nach Verfahren IV.

farblose Kristalle, F = 158° (Äthanol)

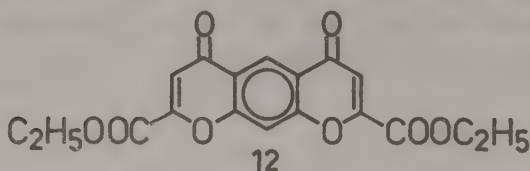
C₁₄H₁₂O₆ (276,3)

ber.: 60,87 % C gef.: 59,96 % C

4,38 % H 4,45 % H

Ausbeute: 70 % d. Th.

2.8-Dicarbäthoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron



Aus 11 und Oxalsäurediäthylester nach Verfahren IV,
Variante: vor der schwefelsauren Hydrolyse fast zur Trockene eindampfen.

farblose Kristalle, F = 233° (Äthanol)

C₁₈H₁₄O₈ (358,3)

ber.: 60,34 % C gef.: 59,37 % C

3,94 % H 4,13 % H

Ausbeute: 50 % d. Th.

2.8-Dicarboxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron

Aus 12 durch 3stündiges rückfließendes Erhitzen mit

konzentrierter Salzsäure.

farblose Kristalle, $F = 320^{\circ}$ (Äthanol)

$C_{14}H_6O_8$ (302,2)

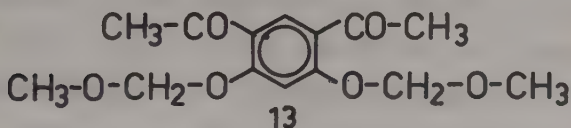
IR: 3100, 1750, 1640, 1600/cm.

ber.: 55,64 % C gef.: 55,13 % C

2,00 % H 1,82 % H

Ausbeute: 85 % d. Th.

4.6-Diacetyl-resorcyl-di(methoxymethyläther)



0,1 Mol Natriumsalz des 4.6-Diacetylresorcins werden in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran mit 0,22 Mol Chlordimethyläther über Nacht bei RT gerührt. Dann versetzt man mit 2n Natronlauge und trennt beide Phasen. Die wässrige Phase wird noch mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft und das Produkt umkristallisiert.

farblose Kristalle, $F = 74^{\circ}$ (Äthanol)

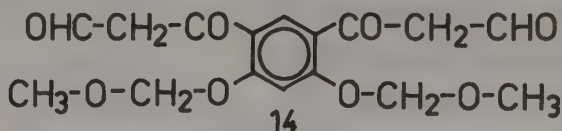
$C_{14}H_{18}O_6$ (282,3)

ber.: 59,56 % C gef.: 59,03 % C

6,38 % H 6,53 % H

Ausbeute: 70 % d. Th.

4.6-Di(ω-formylacetyl)-resorcyl-di(methoxymethyl-äther)



0,1 Mol **13** wird mit 0,5 Mol Ameisensäureäthylester in absolutem Äther gelöst und mit 0,5 Mol trockenem Kaliummethyllat 16 Stunden bei RT gerührt. Das rote Salz wird dann abgesaugt und sofort mit 0,3n Essigsäure hydrolysiert. Die Kristalle werden schnell abgesaugt, sie sind wenig haltbar.

hellgelbe Kristalle, F = 111° (Isopropanol)

C₁₆H₁₈O₈ (338,3)

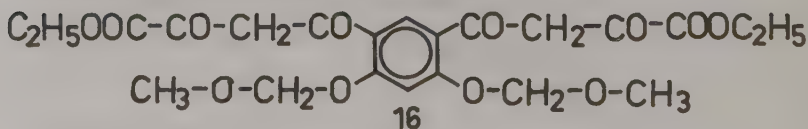
IR: 3000, 2900, 1600/cm

NMR (CHCl₃): 3,5 (s, 6H), 5,33 (s, 4H)

6,36 (d, 2H, J=5Hz), 7,0 (s, 1H), 8,23 (d, 2H, J=5Hz), 8,5 (s, 1H)

Ausbeute: 50 % d. Th.

4.6-Di(1.3-propandion-3-carbonsäureäthylester)-resorcyl-di(methoxymethyläther)



Vorschrift wie **14**, nur mit 0,5 Mol Oxalsäurediäthylester.

gelbe Nadeln, F = 135° (Äthanol)

C₂₂H₂₆O₁₂ (482,5)

IR: 3000, 2900, 1740, 1600/cm

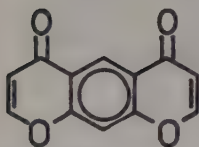
ber.: 54,77 % C gef.: 55,50 % C

5,43 % H

5,22 % H

Ausbeute: 75 % d. Th.

Benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron



15

1.) Aus **12** a durch Sublimieren am Kugelrohr bei ca. 270°.

Ausbeute: 10 % d. Th.

2.) Durch 1stündiges Erwärmen von **14** in 3n Schwefelsäure auf 100°.

Ausbeute: 30 % d. Th.

3.) Aus 4.6-Diacetylresorcin nach dem Verfahren V und anschließender Cyclisierung.

Ausbeute: 80 % d. Th.

farblose Kristalle, F = 325° (Essigsäure)

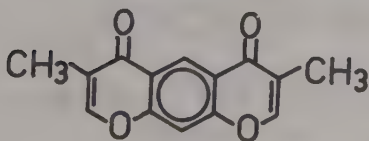
C₁₂H₆O₄ (214,2)

ber.: 67,30 % C gef.: 67,05 % C

2,82 % H

2,80 % H

3.7-Dimethyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron



15a

Aus 4.6-Dipropionylresorcin nach dem Verfahren V; es entsteht in einem Schritt 15a.

farblose Kristalle, $F = 224^{\circ}$ (Essigsäure)

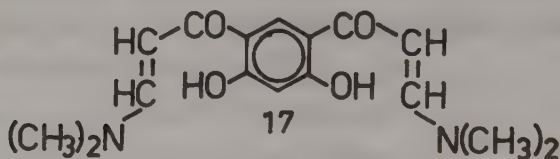
$C_{14}H_{10}O_4$ (242,2)

ber.: 69,42 % C gef.: 67,26 % C

4,16 % H 4,33 % H

Ausbeute: 75 % d. Th.

4.6.-Di(ω -dimethylaminomethylen)-acetyl-resorcin



Aus 4.6-Diacetylresorcin nach Verfahren V.

gelbe Kristalle, $F = 280^{\circ}$ (Dimethylformamid)

UV_{max} : 373, 339, 267 nm (Dioxan)

$C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304,3)

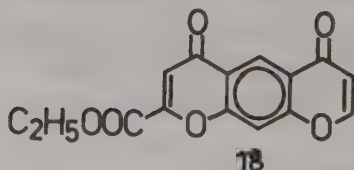
ber.: 63,14 % C gef.: 62,86 % C

6,62 % H 6,20 % H

9,20 % N 9,26 % N

Ausbeute: 85 % d. Th.

8-Carbäthoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron



Aus **11** nach dem Verfahren

V und anschließender

Cyclisierung.

farblose Kristalle, $F = 317^{\circ}$ (Essigsäure)

$C_{15}H_{10}O_6$ (286,2)

UV_{max}: 316, 310, 241, 229 nm (Dioxan)

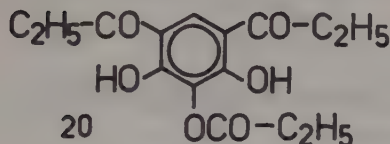
ber.: 62,94 % C gef.: 60,99 % C

3,52 % H

3,63 % H

Ausbeute: 50 % d. Th.

4.6-Dipropionyl-pyrogallol-propionylester-2



Aus Pyrogallol-tripropionylester nach Verfahren II.

farblose Kristalle, F = 190° (Äthanol)

C₁₂H₁₂O₆ (252,2)

IR: 3000, 2950, 1760, 1640/cm

NMR (in CDCl₃): 1,32 (m, 9H), 2,94 (m, 6H)

8,14 (s, 1H), 13,1 (s, 2H, tauscht gegen D₂O)

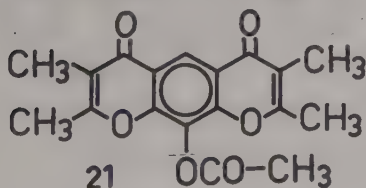
ber.: 57,14 % C gef.: 57,07 % C

4,80 % H

4,03 % H

Ausbeute: 40 % d. Th.

2,3,7,8-Tetramethyl-10-acetoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron



Aus 20 mit Acetanhydrid/
Natriumacetat nach Verfahren III.

farblose Kristalle, F = 250° (Essigsäure)

$C_{18}H_{16}O_6$ (328,3)

IR: 2950, 1770, 1650, 1600/cm

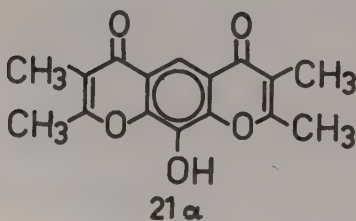
NMR ($CDCl_3$): 2,1 (s, 6H), 2,45 (s, 6H),
2,5 (s, 3H), 7,3 (s, 1H).

ber.: 65,85 % C gef.: 65,83 % C

4,91 % H 4,63 % H

Ausbeute: 50 % d. Th.

2,3,7,8-Tetramethyl-10-oxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-
bi-4-pyron



21 wird in Äthanol ge-
löst und 2h mit einer
äquivalenten Menge Na-
triumhydroxid rück-
fließend erhitzt. Dann
engt man ein und hydro-

lysiert sauer.

farblose Kristalle, F = 247° (Äthanol)

$C_{16}H_{14}O_5$ (286,3)

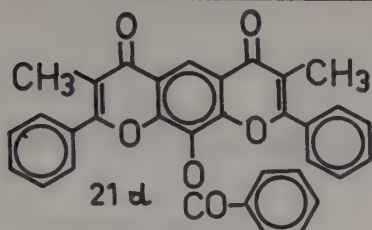
UV_{max}: 321, 261, 238 nm (Dioxan)

ber.: 67,13 % C gef.: 66,84 % C

4,92 % H 4,63 % H

Ausbeute: 80 % d. Th.

2,8-Diphenyl-3,7-dimethyl-10-benzoyloxy-benzo-
(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyrone



Aus 20 mit Benzoesäure-
anhydrid/Natriumbenzoat
nach Verfahren III.

farblose Kristalle, F = 285° (Essigsäure)

C₃₃H₂₂O₆ (514,5)

IR: 3100, 2900, 1730, 1650, 1600/cm

NMR (Trifluoressigsäure): 2,44 (s, 6H),

7,8 (m, 15H), 9,4 (s, 1H).

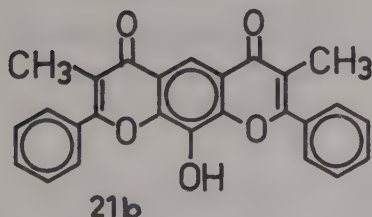
ber.: 77,03 % C gef.: 77,51 % C

4,31 % H

4,29 % H

Ausbeute: 50 % d. Th.

2,8-Diphenyl-3,7-dimethyl-10-oxy-benzo(1,2-b:
5,4-b')-bi-4-pyrone



21b wird in Äthanol ge-
löst und 2h mit der
äquivalenten Menge Na-
triumhydroxid rück-
fließend erhitzt. Dann

engt man ein und versetzt mit Salzsäure.

farblose Kristalle, F = 291° (Äthanol)

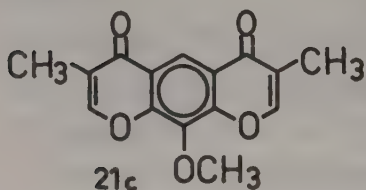
C₂₆H₁₈O₅ (410,4)

ber.: 76,09 % C gef.: 75,59 % C

4,42 % H 4,20 % H

Ausbeute: 85 % d. Th.

3,7-Dimethyl-10-methoxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-
4-pyron



Aus 20 und N,N-Dimethyl-
formamid-dimethylacetal
nach Verfahren V. Es ent-
steht 21c in einem
Schritt.

farblose Nadeln, F = 352° (Essigsäure)

C₁₅H₁₂O₅ (272,3)

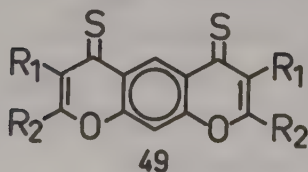
IR: 3100, 2950, 1660, 1600/cm

ber.: 66,17 % C gef.: 65,50 % C

4,44 % H 4,40 % H

Ausbeute: 85 % d. Th.

Benzo(1,2-b:5,4-b')-di-4-thiopyron (49, R₁=R₂=H)



Aus 15 nach dem Ver-
fahren VI.

braune Nadeln, F = 258° (Essigsäure)

C₁₂H₆O₂S₂ (246,3)

IR: 3100, 1600/cm

NMR (Dimethylsulfoxid): 7,2 (d, 2H, J=6Hz),
8,06 (s, 1H), 8,3 (d, 2H, J=6Hz), 8,96
(s, 1H)

UV_{max}: 450, 426, 374, 336, 291, 273, 221 nm
(Dioxan)

ber.: 58,51 % C	gef.: 59,08 % C
2,46 % H	2,67 % H
26,03 % S	26,13 % S

Ausbeute: 35 % d. Th.

3,7-Dimethyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-thiopyron
(49, R₁=CH₃, R₂=H)

aus 15a nach dem Verfahren VI.

dunkelgelbe Nadeln, F = 254° (Essigsäure)

C₁₄H₁₀O₂S₂ (274,4)

IR: 3100, 1600/cm

UV_{max}: 450, 428, 381, 336, 299 nm (Dioxan)

ber.: 61,29 % C	gef.: 60,92 % C
3,67 % H	3,84 % H
23,37 % S	23,23 % S

Ausbeute: 35 % d. Th.

2,3,7,8-Tetramethyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-
pyron (49, R₁=R₂=CH₃)

Aus 4 nach dem Verfahren VI.

braune Nadeln, F = 285° (Essigsäure)

C₁₆H₁₄O₂S₂ (302,4)

IR: 2900, 1600/cm

NMR (Trifluoressigsäure): 2,6 (s, 6H),
2,84 (s, 6H), 8,16 (s, 1H), 9,6 (s, 1H).

UV_{max}: 430, 385, 336, 302, 227 nm (Dioxan)

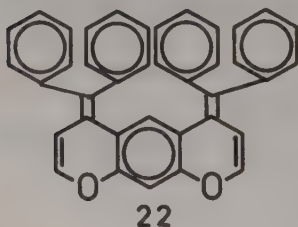
ber.: 63,55 % C gef.: 63,72 % C

4,67 % H 5,20 % H

20,12 % S 21,22 % S

Ausbeute: 70 % d. Th.

4.6-Di(diphenylmethylen)-4H,6H-benzo-bipyran



0,1 Mol 15 und 0,1 Mol
Diphenylketen-Chinolin-
Addukt werden 3h bei
180° unter Kohlendioxid
zusammengeschmolzen.

Nach Erkalten extrahiert

man mit Chloroform, wobei das unumgesetzte Bipyron
zurückbleibt. Die Extrakte werden eingengt und
mit Äther versetzt, der Niederschlag wird mit Äther
gewaschen.

gelbe Kristalle, F = 253°

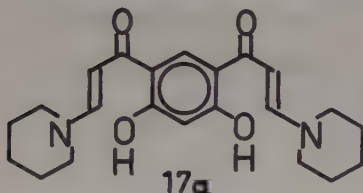
C₃₈H₂₆O₂ (514,6) MS: M⁺ 514

ber.: 88,69 % C gef.: 87,18 % C

5,09 % H 4,97 % H

Ausbeute: 20 % d. Th.

4,6-Di(ω -piperidinomethylen)-acetyl-resorcin



Aus 15 und Piperidin

nach Verfahren VII.

Ausbeute: 70 % d. Th.

Durch 2stündiges rück-
fließendes Erhitzen von

17 in Piperidin. Ausbeute: 95 % d. Th.

gelbe Nadeln, $F = 298^{\circ}$ (Dimethylformamid)

$C_{22}H_{28}N_2O_4$ (384,5)

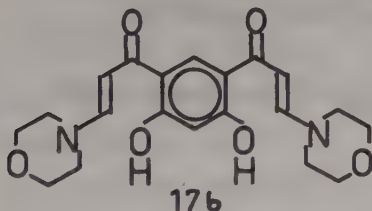
UV_{max} : 375, 341, 267 nm (Dioxan)

ber.: 68,73 % C gef.: 69,14 % C

7,34 % H 7,08 % H

7,28 % N 7,37 % N

4,6-Di(ω -morpholinomethylen)-acetyl-resorcin



2 g des Bipyrons 15

werden in ca. 60 ml

Morpholin 1h rückfließend

erhitzt. Nach Abkühlen

fallen Kristalle aus.

gelbe Nadeln, $F = 290^{\circ}$ (Dimethylformamid)

$C_{20}H_{24}N_2O_6$ (388,4)

UV_{max} : 373, 340, 268 nm (Dioxan)

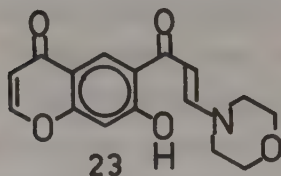
ber.: 61,85 % C gef.: 62,04 % C

6,23 % H 6,15 % H

7,21 % N 7,14 % N

Ausbeute: 95 % d. Th.

6-(ω -Morpholinomethylen)-acetyl-7-hydroxy-chromon



Aus 15 und Morpholin

nach Verfahren VII.

gelbe Kristalle, $F = 273^{\circ}$ (Dimethylformamid)

$C_{16}H_{15}NO_5$ (301,3) MS: M^+ 301

UV_{max} : 369, 256 nm (Dioxan)

ber.: 63,78 % C gef.: 63,62 % C

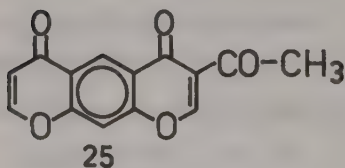
5,02 % H 5,13 % H

4,64 % N 4,65 % N

26,54 % O 26,92 % O

Ausbeute: 90 % d. Th.

3-Acetyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron



1 g 23 wird in 100 ml

Acetanhydrid 2h rück-

fließend erhitzt. Nach

Einengen und Hydrolyse

saugt man ab.

farblose Kristalle, $F = 275^{\circ}$ (Eisessig)

$C_{14}H_8O_5$ (256,2)

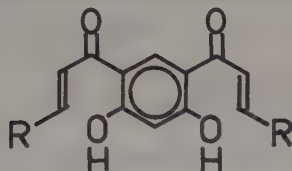
UV_{max} : 320, 299, 240 nm (Dioxan)

ber.: 65,63 % C gef.: 64,59 % C

3,15 % H 3,00 % H

Ausbeute: 80 % d. Th.

4,6-Di(ω-hydroxyäthylaminomethylen)-acetyl-resorcin



Aus 15 und Amino-
äthanol nach Ver-
fahren VII.

26a $R = \text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$

gelbe Kristalle, $F = 187^\circ$ (Isopropanol)

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (336,4)

UV_{max} : 378, 343, 266 nm (Dioxan)

ber.: 57,14 % C gef.: 57,22 % C

5,99 % H 5,81 % H

8,33 % N 7,99 % N

Ausbeute: 70 % d. Th.

4,6-Di(ω-aminoäthylaminomethylen)-acetyl-resorcin

26b $R = \text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$

Aus 15 und Äthylen-
diamin nac. Ver-
fahren VII.

gelbe Kristalle, $F = 300^\circ$ (Zersetzung)

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ (334,4)

UV_{max} : 321, 257 nm (Essigsäure)

ber.: 57,47 % C gef.: 57,93 % C

6,63 % H 6,09 % H

16,76 % N 15,00 % N

Ausbeute: 40 % d. Th.

4.6-Di(ω -dimethylaminoäthylaminomethylen)-acetyl-
resorcin

26 c $R = \text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ Aus 15 und N,N-Dimethyl-
äthylendiamin nach Ver-
fahren VII.

gelbe Kristalle, $F = 82^\circ$ (Äthanol)

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (390,5)

UV_{max} : 371, 336, 266 nm (Dioxan)

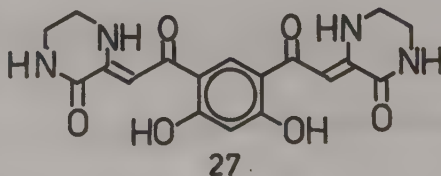
ber.: 61,52 % C gef.: 59,95 % C

7,74 % H 7,24 % H

14,35 % N 14,05 % N

Ausbeute: 55 % d. Th.

4,6-Dihydroxy-isophthaloyldimethylen-di(3-piper-
azin-2-on)



Aus 12 und Äthylendiamin nach dem Verfahren VII.

gelbe Kristalle, $F = \text{ca. } 300^\circ$ (Zersetzung)

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ (382,3)

UV_{max} : 401, 370, 267 nm (Dioxan)

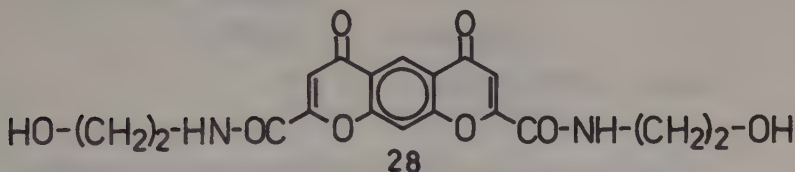
ber.: 56,55 % C gef.: 53,26 % C

3,69 % H 4,70 % H

14,65 % N 14,06 % N

Ausbeute: 75 % d. Th.

2,8-Di(N-hydroxyäthylcarbonsäureamid)-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron



Aus 12 und 2-Aminoäthanol nach Verfahren VII.

gelbe Kristalle, F = 226° (Äthanol)

C₁₈H₁₆N₂O₈ (388,3)

UV_{max}: 379, 289, 258 nm (Dioxan)

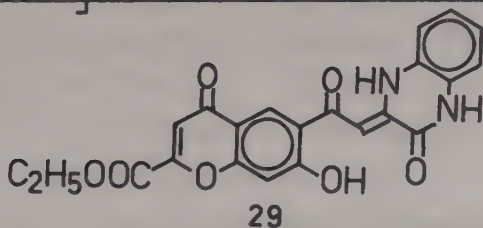
ber.: 55,67 % C gef.: 50,10 % C

4,15 % H 4,90 % H

7,21 % N 8,10 % N

Ausbeute: 50 % d. Th.

3-[6(2-Carbonsäureäthylester-7-hydroxy-chromonyl)-acetylidene]-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalon



Aus 12 und o-Phenylendiamin nach Verfahren VII.

orangefarbene Nadeln, F = 356° (DMFA)

C₂₂H₁₆N₂O₇ (420,3)

UV_{max}: 461, 437, 276, 225 nm (Dioxan)

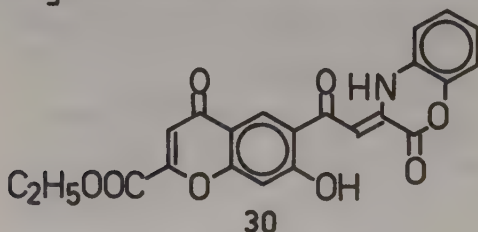
ber.: 62,86 % C gef.: 62,83 % C

3,84 % H 3,96 % H

6,66 % N 6,63 % N

Ausbeute: 50 % d. Th.

3-[6(2-Carbonsäureäthylester-7-hydroxy-chromonyl)-acetylidene]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-on



Aus 12 und o-Aminophenol nach dem Verfahren VII.

orangefarbene Nadeln, F = 308° (DMFA)

C₂₂H₁₅NO₈ (421,4)

UV_{max}: 460, 435, 277 nm (Dioxan)

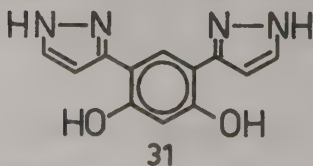
ber.: 62,71 % C gef.: 62,91 % C

3,59 % H 3,50 % H

3,32 % N 3,32 % N

Ausbeute: 80 % d. Th.

4,6-Di(pyrazolo-3)-resorcin



Aus 15 und 80%iger wässriger Hydrazinhydratlösung nach Verfahren VII.

farblose Kristalle, F = 269° (Äthanol)

C₁₂H₁₀N₄O₂ (242,2)

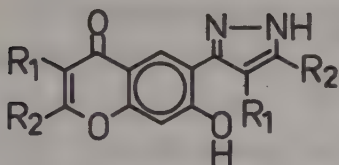
ber.: 59,50 % C gef.: 59,33 % C

4,16 % H 4,36 % H

23,13 % N 23,10 % N

Ausbeute: 85 % d. Th.

2,3-Dimethyl-6-(4,5-dimethylpyrazol-3)-7-hydroxy-
chromon



Aus 4 und 80%igem
wässrigen Hydrazin-
hydrat nach Verfahren
VII.

32a R₁=R₂=CH₃

farblose Kristalle, F = 360° (Dimethylform-

C₁₆H₁₆N₂O₃ (284,4) amid)

UV_{max}: 328, 316, 273 nm (Dioxan)

ber.: 67,58 % C gef.: 67,92 % C

5,67 % H 5,53 % H

9,85 % N 9,77 % N

Eisen-III-chlorid-Reaktion: blau

Ausbeute: 75 % d. Th.

3-Methyl-6-(4-methylpyrazol-3)-7-hydroxy-chromon

32b R₁=CH₃ R₂=H

Aus 15a und 80%igem
wässrigen Hydrazin-

hydrat nach Verfahren VII.

farblose Kristalle, F = 272° (Äthanol)

$C_{14}H_{12}N_2O_3$ (256,3)

ber.: 65,61 % C gef.: 64,55 % C

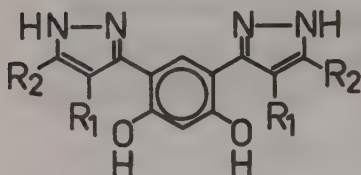
4,72 % H 5,16 % H

10,93 % N 10,07 % N

Eisen-III-chlorid-Reaktion: violett

Ausbeute: 60 % d. Th.

4,6-Di(4,5-dimethylpyrazol-3)-resorcin



33a $R_1=R_2=CH_3$

1 g 32a oder 1 g 4
wird in 10 ml 80%igem
wässerigen Hydrazin-
hydrat 2h bei 110° Bad-
temperatur gerührt. Dann
versetzt man mit Wasser

und säuert mit Essigsäure leicht an.

farblose Kristalle, F = 302° (Äthanol)

$C_{16}H_{18}O_2N_4$ (298,4)

UV_{max}: 310, 285, 257, 249 nm (Dioxan)

ber.: 64,41 % C gef.: 64,62 % C

6,08 % H 6,11 % H

18,78 % N 18,81 % N

Eisen-III-chlorid-Reaktion: grün-blau

Ausbeute: 70 % d. Th.

4,6-Di(4-methylpyrazol-3)-resorcin

336 $R_1=CH_3$ $R_2=H$

Aus 15a und 80%igem

Hydrazinhydrat wie bei

33a.

farblose Kristalle, $F = 283^{\circ}$ (Äthanol)

$C_{14}H_{14}N_4O_2$ (270,3)

ber.: 62,21 % C gef.: 62,34 % C

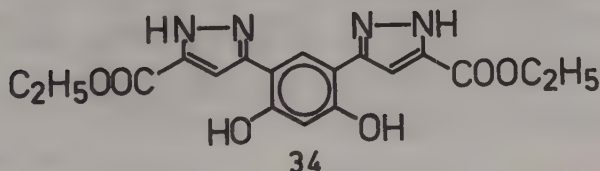
5,22 % H 5,18 % H

20,73 % N 20,65 % N

Eisen-III-chlorid-Reaktion: grün-blau

Ausbeute: 70 % d. Th.

4,6-Di(5-carbonsäureäthylester-pyrazol-3)-resorcin



Aus 16 und 80%igem Hydrazinhydrat nach dem Verfahren VII. Dann erwärmt man kurze Zeit in einem Gemisch von 0,3n HCl, Wasser und Äthanol (1:1:1), läßt erkalten und saugt ab.

farblose Kristalle, $F = 249^{\circ}$ (DMFA/ H_2O)

$C_{18}H_{16}N_4O_6$ (384,4)

UV_{max} : 314, 240 nm (Dioxan)

ber.: 56,25 % C gef.: 53,99 % C

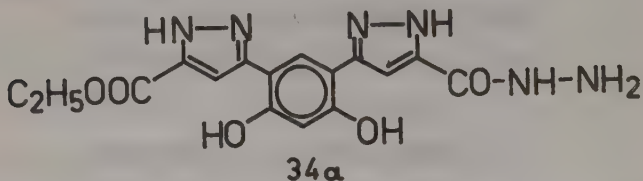
4,20 % H 4,92 % H

14,58 % N 14,13 % N

Eisen-III-chlorid-Reaktion: blau

Ausbeute: 70 % d. Th.

4-(5-Carbonsäureäthylester-pyrazol-3)-6-(5-carbon-
säurehydrazid-pyrazol-3)-resorcin



Aus 12 und 80%igem wässerigen Hydrazinhydrat nach
Verfahren VII.

farblose Nadeln, F = 290° (Äthanol/Wasser)

C₁₆H₁₅N₆O₅ (372,3)

UV_{max}: 316, 240 nm (Dioxan)

ber.: 51,61 % C gef.: 49,76 % C

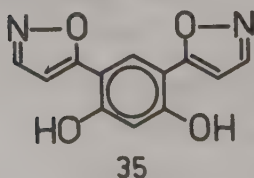
4,06 % H 4,52 % H

22,57 % N 21,02 % N

Eisen-III-chlorid-Reaktion: blau

Ausbeute: 50 % d. Th.

4,6-Di(5-isoxazolo)-resorcin



5 mMol 15 werden mit
12 mMol Hydroxyamin-
hydrochlorid und 12 mMol
Kaliumacetat in 60 ml
Eisessig 2h rückfließend

erhitzt. Nach Einengen versetzt man mit Wasser und

saugt ab.

farblose Kristalle, $F = 360^{\circ}$ (DMFA/H₂O)

$C_{12}H_8N_2O_4$ (244,2)

UV_{max}: 322, 262 nm (Dioxan)

ber.: 59,02 % C gef.: 59,15 % C

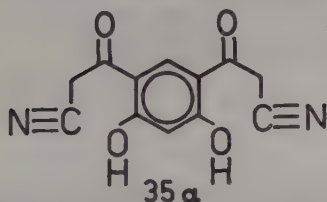
3,30 % H 3,70 % H

11,47 % N 11,28 % N

Eisen-III-chlorid-Reaktion: blau

Ausbeute: 60 % d. Th.

4,6-Di(ω-nitrilo-acetyl)-resorcin)



34 wird mit überschüssi-
gem Natriumalkoholat
30min in Äthanol rück-
fließend erhitzt. Nach
Einengen und Ansäuern

saugt man ab.

gelbe Kristalle, $F = >360^{\circ}$ (Äthanol)

$C_{12}H_8N_2O_4$ (244,2)

IR: 2950, 2200, 1630/cm

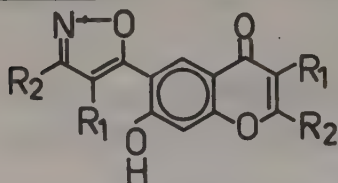
ber.: 59,02 % C gef.: 58,00 % C

3,30 % H 2,88 % H

11,47 % N 12,33 % N

Ausbeute: 40 % d. Th.

2,3-Dimethyl-6(3,4-dimethyl-isoxazol-5)-7-hydroxy-
chromon



Aus 4 und Hydroxylamin-
hydrochlorid entsprechend
dem Verfahren bei 35.

36 a $R_1=R_2=CH_3$

farblose Blättchen, $F = 307^\circ$ (Äthanol)

$C_{16}H_{15}NO_4$ (285,3)

UV_{max} : 310, 250 nm (Dioxan)

ber.: 67,36 % C gef.: 67,44 % C

5,30 % H 5,23 % H

4,91 % N 4,90 % N

Ausbeute: 50 % d. Th.

3-Methyl-6(4-methylisoxazol-5)-7-hydroxy-chromon

36 b $R_1=CH_3$ $R_2=H$

Aus 15a und Hydroxyl-
aminhydrochlorid ent-

sprechend dem Verfahren bei 35.

farblose Nadeln, $F = 266^\circ$ (Äthanol)

$C_{14}H_{11}NO_4$ (257,3)

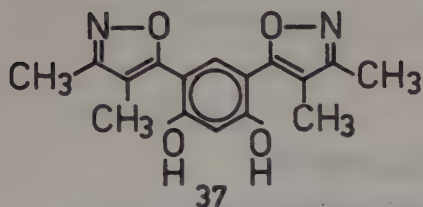
ber.: 65,37 % C gef.: 64,98 % C

4,31 % H 4,41 % H

5,44 % N 5,43 % N

Ausbeute: 50 % d. Th.

4,6-Di(3,4-dimethyl-isoxazol-5)-resorcin



4 wird in einer ca.
70%igen äthanolischen
Hydroxylaminlösung 2h
bei 100° Badtemperatur
gerührt. Nach dem Ab-

kühlen versetzt man mit Wasser.

farblose Kristalle, $F = 297^{\circ}$ (Äthanol)

$C_{16}H_{16}N_2O_4$ (300,3)

ber.: 63,99 % C gef.: 63,86 % C

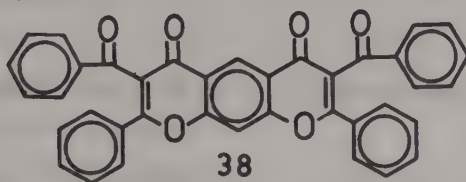
5,37 % H 5,47 % H

9,33 % N 9,31 % N

Eisen-III-chlorid-Reaktion: blau

Ausbeute: 50 % d. Th.

2,8-Diphenyl-3,7-dibenzoyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-
bi-4-pyron



Aus Diacetylresorcin und Natriumbenzoat/Benzoe-
säureanhydrid nach Verfahren III.

farblose Nadeln, $F = 297^{\circ}$ (Essigsäure)

$C_{38}H_{22}O_6$ (574,6)

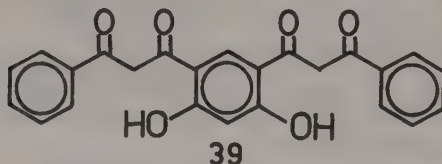
UV_{max} : 327, 316, 265 nm (Chloroform)

ber.: 79,43 % C gef.: 79,21 % C

3,86 % H 4,01 % H

Ausbeute: 70 % d. Th.

4,6-Di(ω -benzoyl-acetyl)-resorcin



500 mg 38 werden in 40 ml 10%iger äthanolischer Kalilauge 30 min rückfließend erhitzt. Dann versetzt man mit 3n Essigsäure und saugt ab.

gelbe Kristalle, F = 205° (Äthanol)

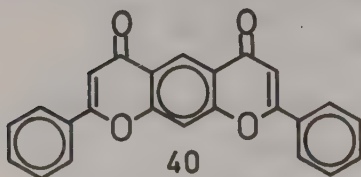
C₂₄H₁₈O₆ (402,4)

ber.: 71,64 % C gef.: 72,21 % C

4,51 % H 4,56 % H

Ausbeute: 60 % d. Th.

2,8-Diphenyl-benzo(1,2-b:5,4-b')-bi-4-pyron



39 wird in Äthanol gelöst und ca. 12h mit wenig konzentrierter Schwefelsäure rückfließend erhitzt. Beim

Abkühlen fallen Kristalle aus.

farblose Nadeln, F = 285° (Äthanol)

UV_{max}: 315, 299, 262 nm (Dioxan)

$C_{24}H_{14}O_4$ (366,4)

MS: M^+ 366

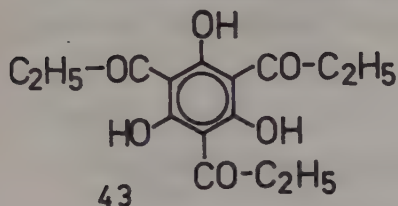
ber.: 78,68 % C gef.: 77,9 % C

3,85 % H

3,95 % H

Ausbeute: 70 % d. Th.

2,4,6-Tripropionyl-phloroglucin



Aus Phloroglucintri-
propionylester nach dem
Verfahren II.

farblose Kristalle, $F = 141^\circ$ (Äthanol)

$C_{15}H_{18}O_6$ (294,3)

IR: 3000, 2950, 1620/cm

NMR (Chloroform): 1,16 (t, 9H, $J=8\text{Hz}$)

3,16 (q, 6H, $J=8\text{Hz}$)

ber.: 61,23 % C gef.: 62,81 % C

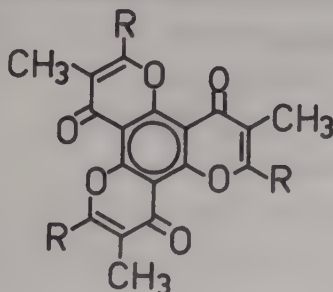
6,16 % H

5,87 % H

Ausbeute: 30 % d. Th.

2,3,6,7,10,11-hexamethyl-benzo(1,2-b:3,4-b':5,6-b'')-tri-4-pyron

44a $R=CH_3$



43 wird mit Natriumacetat/Acetanhydrid nach Verfahren III behandelt.

farblose Nadeln, $F = 307^{\circ}$ (Essigsäure)

$C_{21}H_{18}O_6$ (366,4) MS: M^+ 366

UV_{max} : 307, 274 nm (Essigsäure)

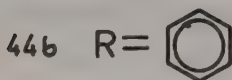
ber.: 68,85 % C gef.: 68,36 % C

4,95 % H

4,97 % H

Ausbeute: 30 % d. Th.

2,6,10-Triphenyl-3,7,11-trimethyl-benzo(1,2-b:3,4-b':5,6-b'')-tri-4-pyron



Aus 43 und Natriumbenzoat/Benzoesäureanhydrid nach Verfahren III.'

farblose Kristalle, $F = >360^{\circ}$ (Eisessig)

$C_{33}H_{24}O_6$ (516,6)

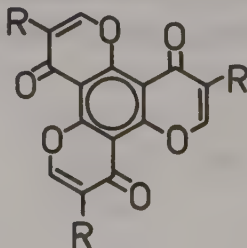
ber.: 76,70 % C gef.: 77,51 % C

4,68 % H

4,73 % H

Ausbeute: 30 % d. Th.

3,7,11-Trimethyl-benzo(1,2-b:3,4-b':5,6-b'')-tri-4-pyron



Aus 43 und N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal
nach Verfahren V und anschließender Cyclisierung.

farblose Nadeln, F = 370° (Sublimation)

C₁₈H₁₂O₆ (324,2)

ber.: 66,67 % C gef.: 66,54 % C

3,73 % H

3,89 % H

Ausbeute: 70 % d. Th. (Rohprodukt)

Benzo(1,2-b:3,4-b':5,6-b'')-tri-4-pyron

46b R=H

Aus 2,4,6-Triacetyl-

phloroglucin und N,N-Di-

methylformamid-dimethylacetal nach Verfahren V und
anschließender Cyclisierung.

farblose Kristalle, F = >360° (Sublimation)

C₁₅H₆O₆ (282,2)

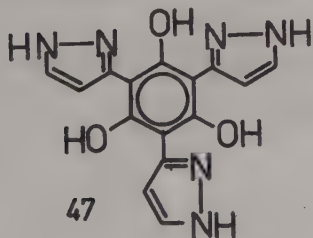
ber.: 63,84 % C gef.: 61,88 % C

2,14 % H

2,79 % H

Ausbeute: 70 % d. Th. (Rohprodukt)

1,3,5-Tri(pyrazol-3)-2,4,6-trihydroxy-benzol



500 mg 46b werden in
10 ml 80%igem wässeri-
gen Hydrazinhydrat ge-
löst und 1h bei 100°
gerührt. Dann wird mit
3n Essigsäure versetzt,

der Niederschlag wird aus Eisessig/Wasser oder

O,1n Natronlauge umgefällt.

hellgelbe Kristalle, F = 360°

C₁₅H₁₂N₆O₃ (324,3)

UV_{max}: 306 nm (Essigsäure)

ber.: 55,56 % C gef.: 52,20 % C

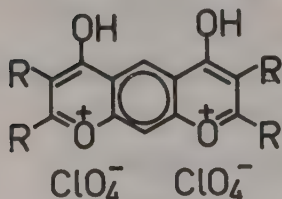
3,73 % H 3,80 % H

24,91 % N 23,4 % N

Ausbeute: 60 % d. Th. (Rohprodukt)

4,6-Dihydroxy-benzo(1,2-b:5,4-b')-bipyrylium-
perchlorat

48 a R=H



15 wird in einer warmen
Mischung von Essigsäure/
Acetanhydrid (1:1) ge-
löst und mit einer
äquivalenten Menge

70%iger Perchlorsäure gerührt. Nach kurzer Zeit
fallen Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet
werden. Die Kristalle sind wenig haltbar und ver-
puffen in der Flamme.

farblose Kristalle, F = 273° (Zersetzung)

(ber.: 34,72 % C gef.: 41,86 % C

1,94 % H 2,81 % H)

Ausbeute: 30 % d. Th.

2,3,7,8-Tetramethyl-4,6-dihydroxy-benzo(1,2-b:
5,4-b')-bipyrylium-perchlorat

486 R=CH₃

Aus 4 und Perchlorsäure entsprechend dem Verfahren bei 48a. Die Kristalle sind wenig haltbar und verpuffen in der Flamme.

farblose Kristalle, F = 270° (Zersetzung)

(ber.: 40,78 % C gef.: 48,21 % C

3,42 % H 5,05 % H)

Ausbeute: 30 % d. Th.

Lebenslauf

Am 15. September 1946 wurde ich als Sohn des Regierungsrates Harald Schaumburg und seiner Ehefrau Freia, geb. Hellhoff, in Potsdam-Babelsberg geboren.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich verschiedene Volksschulen, von 1956 bis 1965 Gymnasien in Düsseldorf und Emden. Im Frühjahr 1965 legte ich am Gymnasium für Jungen in Emden die Reifeprüfung ab und begann anschließend mit dem Studium der Chemie an der Technischen Universität in Berlin. Dort bestand ich Ende des Sommersemesters 1969 die Diplomprüfung.

Im Dezember 1969 begann ich unter Leitung von Professor Dr. F. Eiden mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit zunächst am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin, später wurde die Arbeit am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München fortgesetzt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Asmus, Bohlmann, Boersch, Eiden, Gompper, Hörhammer, Kerber, Kölbel, Lippert, Plieth, Reuter, Sarry, Schenk, Überreiter und Witt.

